

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE 462

pour le DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

HESKIA Jacob

Né le 7 Avril 1908 à Calarasi (Roumanie)

Rôle des éliminations d'hormones dans le diagnostic et pronostic des môles hydatiformes et chorio-épithéliomes

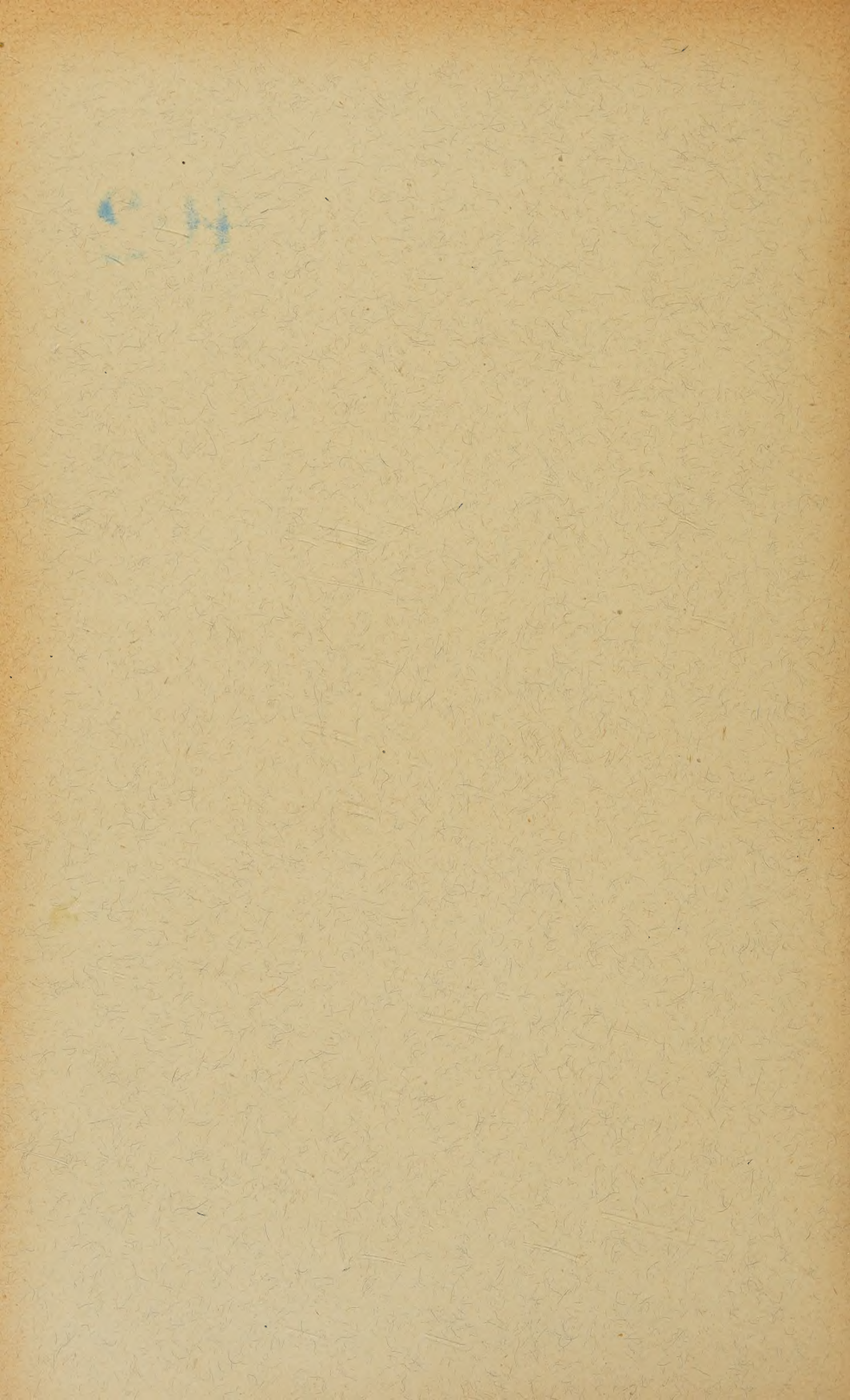
Président de Thèse : M. BRINDEAU, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17

PARIS (V°)

1935



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

pour le DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

HESKIA Jacob

Né le 7 Avril 1908 à Calarasi (Roumanie)

Rôle des éliminations d'hormones dans le diagnostic et pronostic des môles hydatiformes et chorio-épithéliomes

Président de Thèse : M. BRINDEAU, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17

PARIS (V^e)

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCCUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD Henri.... Pathologie médicale.
 BERNARD E. .. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD . .. Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES..... Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN .. Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL. (

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neuro-psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS..... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale et comparée.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT .. Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.

MM.

PASTEUR-VALLERY-RADOT. Cli-
 nique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.
 ECALLE Clinique obstétricale.
 GUENIOT Clinique obstétricale.
 LE LORIER ... Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL.. Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale.

MM.

BASSET Clinique chirurgicale.
 BROcq Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER .. Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.
 FREY Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MA PREMIERE Pensee

*Je la consacre aux malades
dans les hôpitaux, par la souffrance
desquels j'ai pu m'instruire.*

A MA CHERE MERE

qui a entouré mon enfance et ma jeunesse de tendres affections, de bonté, de dévouement et d'énormes sacrifices, à qui je dois d'être ce que je suis, je dédie ce modeste travail, faible témoignage de mon tendre respect filial avec toute la reconnaissance dont mon cœur est rempli.

A LA MEMOIRE DE MON REGRETTE
ET VENERE PERE

enlevé trop tôt à notre affection, son
exemple m'a toujours fourni dans
la vie le plus bel exemple de tra-
vail, de droiture et de modestie.
Que ce faible témoignage de mon
profond amour filial lui soit une
humble récompense pour le dé-
vouement de toute sa vie.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BRINDEAU

Professeur de Clinique Obstétricale

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Instruction Publique

Accoucheur à la Clinique Tarnier

En hommage de respectueuse
gratitude pour le grand honneur
qu'il nous a fait d'avoir bien voulu
présider notre thèse.

A MON FRERE

qui a sacrifié les meilleures années de sa vie, pour me donner la possibilité de m'instruire. Puis-je lui témoigner un peu mon amour fraternel le plus profond que je lui garde au fond de mon cœur.

A MA SŒUR ZIZI

Toute ma reconnaissance pour les grands services qu'elle m'a rendu pendant ma vie d'étudiant. Je lui dédie ce travail en témoignage de ma tendre affection.

A MES AUTRES SŒURS

En gage de la sincère affection
qui nous unit.

A MA TANTE, R. DAVIDESCO

Qui fut pour moi une véritable
mère. Qu'elle veuille bien trouver
ici toute ma gratitude.

A MES BEAUX-FRÈRES

qui ont été si bons pour moi.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur LOUIS DEVRAIGNE
Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Nous sommes heureux de lui témoigner ici notre profonde reconnaissance et nous le remercions vivement pour les conseils qu'il nous a toujours prodigués. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici, avec notre admiration, notre profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur M. ANGHELOVICI
Médecin des Hôpitaux de Bucarest

En témoignage de toute notre
gratitude pour les conseils qu'il
nous a toujours prodigués.

A MES COUSINS

Monsieur le Docteur LÉON NISSIM

Monsieur le Docteur JOSEPH ESKENAZY

qui dans tous les moments m'ont
donné la preuve de leur vive affec-
tion. Qu'ils trouvent dans cette
thèse le témoignage de ma pro-
fonde reconnaissance.

A Mademoiselle YVONNE LEROUX

dont l'amitié inébranlable m'a
encouragé au cours de mes études.
En témoignage de toute ma grati-
tude.

A Monsieur le Docteur RAVINA
Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Profonde reconnaissance pour
l'aide aimable qu'il a bien voulu
nous prêter.

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

AUX MEMBRES DU JURY

INTRODUCTION

Les recherches récentes traitant de la présence d'une substance particulière dénommée prolan ou gravidine dans les humeurs de la femme enceinte ont apporté une contribution précieuse tant au point de vue biologique que clinique dans nos connaissances concernant la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome.

Jusqu'à ces dernières années 1927-28, l'examen anatomo-pathologique, seul utilisable pour aider la clinique, s'avouait, de l'avis quasi unanime, incompetent pour trancher de la malignité ou de la bénignité d'une môle. La coexistence des trois symptômes cliniques importants : hémorragies, toxémie, excès de volume de l'utérus par rapport à l'âge de la grossesse, pouvaient en permettre le diagnostic. Aucune aide efficace n'était apportée à la clinique par le laboratoire dans les cas plus nombreux où le diagnostic hésitait.

Après une expulsion de môle, spontanée ou provoquée, la possibilité d'une rétention de vésicules, d'une récurrence par prolifération nouvelle ou d'une transformation en un chorio-épithéliome, laissait le gynécologue dans l'embarras le plus angoissant. Actuellement il n'en est plus ainsi : la découverte du prolan par Aschheim et Zondek a totalement modifié l'aspect du problème soumis au clinicien.

Les travaux de nombreux auteurs (Aschheim, Ehrhardt, Rössler) ont montré que la réaction d'Aschheim et Zondek est positive avec l'urine provenant d'une môle ou chorio-épithéliome, comme avec celle provenant d'une grossesse normale. Plusieurs de ces auteurs ont montré que la concentration de cette

substance particulière à la gestation est beaucoup plus forte dans les cas de môle que dans la grossesse normale.

Ce fait peut être aisément mis en évidence en injectant des urines à des dilutions progressives.

Elles continuent à donner lieu à une réaction positive en cas de môle, à des dilutions auxquelles l'urine de femme normalement gravide n'entraîne plus aucune modification. Dans le chorio-épithéliome la teneur des urines en substance active paraît également plus forte que dans la grossesse normale, mais n'atteint cependant pas le degré fréquemment rencontré dans la môle hydatiforme. Au point de vue clinique, si tous les auteurs cités plus haut sont d'avis qu'il y a lieu de suivre un cas de môle après curettage, ou un cas de chorio-épithéliome, par une série répétée de réactions d'Aschheim et Zondek, pratiquées à intervalles réguliers, aucun n'avait précisé ni discuté aussi exactement que possible la valeur qu'on peut accorder à la positivité ou à la négativité de cette recherche dans ces cas bien particuliers. M. le Professeur Brindeau, qui s'est attaché à la recherche des éliminations d'hormones spéciales à la grossesse dans l'urine des femmes ayant ou ayant eu une môle, apporta la clef de ce problème si obscur autrefois. Grâce aux travaux poursuivis à la clinique Tarnier, M. le professeur Brindeau et ses collaborateurs sont arrivés à établir une méthode quantitative des éliminations hormonales qui permet, à l'heure actuelle, de poser un diagnostic ferme et précis d'une manière extrêmement précoce.

CONSIDERATIONS GENERALES
SUR
LA MOLE HYDATIFORME ET CHORIO-EPITHELIOME
DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC ET DU PRONOSTIC

La môle hydatiforme ou vésiculaire, appelée encore hydropisie des villosités choriales, est une dégénérescence de l'œuf caractérisée par la transformation des villosités choriales en masses rappelant comme aspect les vésicules hydatiques. On l'a comparée à ce qu'est un adénome pour une glande, à cause de ses possibilités d'évolution; guérison complète après l'expulsion ou évolution maligne vers le chorio-épithéliome.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Il est difficile d'apprécier la fréquence de la môle : les statistiques classiques accusent 1 cas sur 4 à 5.000 gestations, d'autres 1 cas pour 20.000; M. le professeur Brindeau, par contre, rapporte 1 cas sur 529; la vérité, une fois de plus, doit être entre ces chiffres. Il n'est pas rare, en faisant l'examen histologique d'œufs abortifs, de constater quelques villosités ressemblant à des villosités

sités molaïres. C'est en se fondant sur des faits analogues que d'aucuns ont considéré la môle comme une cause très fréquente d'avortement.

La môle s'observe plus souvent chez les multipares bien que, d'après certains auteurs (M. Devraigne), la parité est sans influence. Elle se voit plutôt aux environs de 30 à 40 ans qu'avant cet âge, mais on a pu en observer un cas dès l'âge de neuf ans. L'hérédité ou quelque autre facteur congénital joue parfois un rôle. Le fait d'avoir eu une môle est loin de constituer une fatalité de môle pour les gestations ultérieures, cependant, certaines femmes y sont particulièrement prédisposées puisqu'on a vu la maladie se reproduire pendant onze gestations successives. On s'accorde habituellement à considérer la môle comme résultant d'une suractivité de l'ectoderme villositaire : la prolifération de ce tissu naturellement envahissant est l'essentiel de la maladie.

Il reste à préciser la cause de cette suractivité. Wirchow a voulu la faire dépendre de l'endométrite; étant donné la fréquence de celle-ci et la rareté de la môle, cette théorie est abandonnée. La théorie thyroïdienne n'était pas plus satisfaisante. On a dit que la cause de la môle était dans l'œuf et non dans la muqueuse où se développe l'œuf; la coexistence d'un œuf molaire et d'un œuf jumeau sain est un bon argument pour cette théorie.

La présence presque constante de kystes lutéïniques dans la grossesse molaire avait pris, pour Chirié et Marchand, une importance capitale, qui y voyaient déjà un

rapport de cause à effet. Mais Lévy-Solal et Vignes ont montré qu'on en trouvait aussi à terme dans des grossesses tout à fait normales. Ils peuvent exister aussi dans le cas de vomissements incoercibles sans môle, comme il y a des môles aux vomissements incoercibles sans kystes lutéiniques.

La môle serait-elle, comme le supposent certains auteurs, consécutive à une artérite oblitérante des villosités chorales, ou même une capillarite, qui en supprimant la dérivation vers l'embryon, explique l'œdème des villosités par hypernutrition et suractivité de l'épithélium chorial, comme le prouve la présence de glycogène dans le liquide des vésicules ? Est-ce que suivant les auteurs belges, la syphilis ou l'hérédo-syphilis ne seraient pas à la base de ce processus pathologique qui oblitère les vaisseaux des villosités chorales ? Mais alors, on se demande comment expliquer les gestations normales, donnant, sans le moindre traitement, des enfants sains, après une grossesse molaire ? Pourquoi, alors que ce revêtement villositaire est si actif, s'il est sous l'influence de la syphilis, tant d'auteurs ont-ils trouvé un B. W. négatif ?

A vrai dire, nous ignorons totalement sous quelle influence l'ectoderme des villosités acquiert la suractivité qui déclenche l'évolution molaire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La môle se présente essentiellement comme une grappe de vésicules remplies d'un liquide clair. Ces vésicules, du volume d'un pois à celui d'un grain de raisin, jaunâtres ou incolores, sont réunies par des filaments plus ou moins courts, ou libres, sans attaches.

La môle récemment expulsée en bloc, peut avoir, suivant son âge, le volume d'un œuf de poule à celui d'une tête d'adulte; elle est plus ou moins sphérique, recouverte plus ou moins par des caillots sanguins.

En général, la dégénérescence molaire s'étend à tout le chorion et dans ce cas elle est entourée par une enveloppe jaune, d'épaisseur variable, de 1 à 10 mm., qui est la caduque hypertrophiée; aussi peut-on croire d'abord à un œuf abortif banal expulsé en un temps. Dans d'autres cas, la dégénérescence molaire s'étend uniquement au chorion touffu (c'est-à-dire au futur placenta (Vignes), les membranes restant intactes), enfin, on peut voir des dégénérescences limitées à une zone du placenta par ailleurs normal.

La môle peut peser de 500 grammes à 2 kilogrammes et même 4.750 grammes (cas de Kehrer).

La môle peut être pleine, entièrement formée de vésicules plus ou moins grosses. Parfois elle peut avoir conservé un rudiment de cavité amniotique contenant du liquide et entourée par les vésicules hypertrophiées. Dans la cavité, le plus habituellement toute trace d'em-

bryon a disparue, car la môle est une dégénérescence du début de la gestation où l'embryon, comme dans les œufs clairs, disparaît vite.

Exceptionnellement, la môle contient un embryon, et on comprend que dans ce cas il ne peut s'agir que d'une môle partielle, où la plupart des villosités choriales se trouvant indemnes permettent le développement normal de l'embryon : c'est ce que l'on appelle la môle embryonnée. Essen-Möller en a rapporté 69 cas, M. le docteur Devraigne 2 cas et M. le professeur Brindeau en cite un cas de cinq mois où le fœtus sortit vivant.

C'est rarissime que le fœtus puisse aller à terme : c'est le cas classique de Beclard qui fut doyen de la Faculté de médecine. C'est encore dans des môles partielles qu'on a décrit de l'hydramnios.

ETAT DE LA CADUQUE

Elle est habituellement épaisse, et peut atteindre deux centimètres d'épaisseur. Cette hypertrophie répond tantôt à une hyperplasie simple des cellules déciduales et tantôt à une hyperplasie compliquée d'infiltration de cellules rondes. Cette caduque considérablement épaissie, peut entourer complètement la môle, mais le plus souvent sous l'influence des surdistensions brusques résultant des hémorragies et surtout du fait de la corrosion des éléments villeux, elle peut manquer par endroits et la musculuse elle-même est envahie par des villosités dégénérées qui rongent tout ce qu'elles rencontrent.

On observe par place des dégénérescences fibrineuses, consécutives à des hémorragies; elles isolent la môle des tissus maternels et peuvent arriver, si elles sont importantes, à dévitaliser l'ectoderme et à arrêter l'évolution.

L'envahissement de la caduque est fort variable; cette membrane est peu ou très envahie et les bourgeonnements la dépassent, pénètrent dans le muscle. Parfois la caduque l'emporte et la môle se présente comme emprisonnée dans une capsule d'aspect fibreux.

Le volume des villosités les moins malades est considérable (Vignes); les cellules du stroma se multiplient activement et tout le stroma est oedématié. Le centre mal nourri, est plus ou moins nécrotique, alors que la périphérie se nourrit par imbibition du sang qui circule dans les espaces intervillositaires. Un peu plus tard, ce centre se transforme en cavité kystique.

Des recherches histologiques résulte que la paroi de la vésicule est constituée par l'épithélioma chorial où l'on retrouve les deux éléments normaux : une couche profonde, formée des cellules de Langhans grosses, en une ou plusieurs assises, jusqu'à 16, à protoplasma clair, à noyau coloré, à enveloppe cellulaire nette; la couche superficielle est formée d'une masse plasmadiolée, à protoplasma granuleux, à noyaux multiples, sans contours cellulaires, recouvrant toute la surface externe de la vésicule avec, par endroits, formant des saillies ou boules plasmodiales dans l'intérieur desquelles se trouve un axe de cellules de Langhans. Dans les vésicules on

trouve un stroma de tissu muqueux à cellules étoilées, avec des cellules rondes énormes, à gros noyaux, rappelant les cellules de Langhans. Dans chaque vésicule il y a du liquide clair, formé d'eau, d'albumine, de mucine et de sels; l'ébauche du système circulatoire des villosités, présente des lésions importantes qui aboutissent à l'oblitération ou même à l'agénésie des vaisseaux.

La môle, dans ses rapports avec le muscle utérin, peut être tantôt endiguée par la caduque, et alors elle ne pénètre pas le muscle, tantôt elle le pénètre, soit par effraction directe, soit par métastase vasculaire.

« Les bourgeons ectodermiques, dit Vignes, envahissent les vaisseaux, d'où fréquence des métastases. Ce processus de déportations syncytiales existe même dans la gestation normale; il n'est donc pas étonnant qu'il s'amplifie dans la gestation molaire. Il prend une importance telle, qu'avant l'évacuation de la môle, on voit parfois des métastases importantes. »

Retenons donc, que l'ectoderme attaque la fibre musculaire et la tumeur se creuse des coulées et des loges qui sont parfois très nombreuses et très importantes.

Dans certains cas, on a pu employer le terme de môle interstitielle; à l'examen, on a trouvé deux cavités, l'une qui était la cavité utérine et l'autre qui communiquait avec elle et qui était une loge creusée en plein muscle.

On a parlé aussi de môle disséquante.

LESIONS OVARIENNES

Dans les deux tiers des cas les ovaires sont augmentés de volume par transformation en kystes multiples. Ils peuvent atteindre un diamètre de 15 centimètres, peuvent se tordre et par leur volume considérable constituer une indication à la laparotomie.

On a beaucoup écrit et discuté à propos des kystes de l'ovaire. Certains auteurs les ont constatés après l'avortement molaire et ont cru qu'ils se développaient à ce moment. M. le docteur Devraigne pense avec justesse qu'il y a là une erreur clinique : « on les trouve alors — dit cet auteur — parce que l'utérus vide en permet plus facilement l'exploration ». En réalité, ils existent en même temps que la môle. Ces kystes se développent dans des follicules atrésiques, leurs parois ressemblent donc à celle d'un corps jaune, d'où le nom impropre de kystes du corps jaune ou kystes lutéiniques.

A ce propos, Gaïfami leur a consacré une longue étude, en mars 1926, dans *La Revue Française d'Obstétrique et Gynécologie* et Portes a confirmé ultérieurement ses assertions. Au point de vue macroscopique — dit Gaïfami — le tableau tracé par Patellani n'a subi aucune modification : « Les ovaires se transforment en une masse ovoïdale, allongée, plus ou moins volumineuse, libre d'adhérences, mobile, élastique, un peu bosselée, par suite de la saillie à l'extérieur de la cavité kystique qu'elle contient. » A la section des ovaires, ainsi

altérés, précise Gaïfami, les constatations sont d'une plus grande uniformité.

« Il s'agit des kystes multiples, de dimensions variées. à contenu le plus souvent limpide et séreux mais qui devient gélatineux dans le formol; quelques-uns, les plus petits surtout, ont un contenu hémorragique. La paroi qui les délimite est dans quelques-uns de ces kystes, lisse, régulière et ne diffère en rien de celle de follicules normaux, au moins macroscopiquement. »

Des examens histologiques pratiqués par cet auteur résulte que le fait fondamental réside dans un degré marqué d'hypertrophie de la paroi des follicules, avec production d'éléments épithélioïdes semblables au corps jaune et disposés tantôt régulièrement, tantôt irrégulièrement et tumultueusement.

Dans tous les cas examinés par Gaïfami, le corps jaune, non seulement était reconnaissable, mais d'un aspect macro- et microscopique, exactement semblable à ce qu'il est dans la grossesse normale.

Ce n'est pas le corps jaune ou une altération du corps jaune qui en est la cause des modifications des ovaires, car toujours on retrouve dans ces kystes le corps jaune normal.

Il s'agit en réalité « des lésions polykystiques, dont l'intensité, l'aspect de prolifération plus tumultueuse, la tendance plus accusée à des proliférations lutéiniformes et le volume qu'elles atteignent, impriment aux lésions ovariennes dans la môle vésiculaire, une caractéristique spéciale » qui la différencie des réactions de l'ovaire dans la grossesse anormale.

« Comme il est admis qu'il s'agit de produits de follicules non éclatés », follicules non atrésiques d'après Portes, il ne peut être question d'un « nombre invraisemblable de corps jaunes contemporains », mais de « dégénérescence polykystique lutéinique ou kystes lutéo-folliculaires » (Gaïfami).

Et en protestant contre la dénomination habituelle qui n'est pas exacte et porte à l'équivoque, Gaïfami arrive aux conclusions suivantes :

Les lésions polykystiques de l'ovaire accompagnent la môle vésiculaire dans plus de la moitié des cas; l'unité anatomique fondamentale des modifications de l'ovaire dans la môle et dans la grossesse normale, est indiscutable; toutefois, leur intensité dans la môle, leur aspect de prolifération plus tumultueuse, la tendance plus accusée à des formations lutéiniformes et le volume qu'elles atteignent, impriment aux lésions ovariennes dans la môle hydatiforme une caractéristique spéciale si bien qu'elles méritent une dignité diagnostique et clinique à part.

Le corps jaune est constamment présent et tant macroscopiquement qu'histologiquement, ne diffère en rien de celui de la grossesse normale. La constance d'un tel fait constitue un argument contre l'hypothèse qui rapporterait l'évolution irrégulière de l'œuf à des anomalies du corps jaune gravidique. Il rejette toutes les dénominations qui prêtent à confusion pour s'arrêter sur celle de « dégénérescence polykystique lutéinique » ou encore de « kystes lutéo-folliculaires »

ETUDE CLINIQUE

La môle, affection du début de la gestation, se manifeste d'abord comme une gestation normale. La femme accuse avec la suppression des règles, les troubles sympathiques de la gestation, même souvent exagérés. Les vomissements sont souvent graves, et il y a bien des gestations môlares qu'on a interrompues non sous le diagnostic de môle, mais à cause de l'importance des vomissements. L'albuminurie est fréquente et ce caractère doit retenir l'attention, car l'albuminurie ne se voit guère à cette époque que chez les syphilitiques ou hérédosyphilitiques (Couvelaire et Devraigne).

Déjà, la difficulté du diagnostic apparaît à un moment où on parle d'auto-intoxication gravidique, et cela d'autant mieux qu'elle est parfois grave, dans certaines môles à forme toxique, intoxication contre laquelle on oppose sans succès une diététique sévère, une opothérapie mixte et l'on pense à une gestation mal supportée, à moins qu'un avortement subit, en vienne éclairer le diagnostic. Mais bientôt un signe important, mais non pathognomonique, survient : les hémorragies.

Les hémorragies vont dominer le tableau clinique. Elles se manifestent dès le deuxième ou troisième mois de la gestation. Ces hémorragies se renouvellent plus ou moins souvent, caractérisées par du sang pur, en quantité abondante, sans prodromes ni causes apparentes, et

dans l'intervalle desquelles il persiste des écoulements séreux ou sanguinolents. Elles sont très habituelles sans être constantes. Si ces hémorragies se répètent fréquemment, elles vont anémier profondément la femme qui prendra même un teint cireux, rappelant celui des kystes de l'ovaire.

L'augmentation de volume de l'utérus est en général frappante; un utérus deux fois plus gros qu'il ne devrait être. Il arrive qu'une môle fasse saigner alors qu'elle est en état de rétention : on a alors un utérus de taille normale ou plus petit que la taille correspondante au terme de la gestation. La consistance est molle et non élastique; elle est souvent irrégulière, soit qu'on perçoive un envahissement du muscle utérin par la néoformation, soit qu'il s'agisse de contractions partielles (Poten) du muscle utérin qui simulent, parfois, un fibrome. Par contre, en explorant attentivement les culs de sac latéraux, on pourra sentir un ovaire kystique, parfois les deux, mais ceci, non plus, ne sera pathognomonique puisqu'on fait souvent cette constatation lors des vomissements incoercibles.

Dans cet utérus gros et mou on ne perçoit ni ballonnement abdominal, ni ballonnement vaginal, ni bruits du cœur; l'utérus est inhabité. Mais l'auscultation pourrait révéler un signe important grâce auquel M. le docteur Devraigne porta plusieurs fois le diagnostic de grossesse molaire : c'est un souffle isochrone au pouls maternel qu'on entend partout. Enfin, parfois, cet utérus trop gros est douloureux.

EVOLUTION

D'ordinaire, la femme accuse de violentes coliques hypogastriques et lombaires, elle perd du sang abondamment. Sous l'influence de ces spoliations sanguines il s'installe un état de cachexie grave qui peut entraîner la mort. Vers la fin du troisième mois le plus souvent, ou un peu plus tard, l'œuf molaire est expulsé complet ou fragmenté. Cette expulsion se fait le plus souvent, en une seule fois avec une hémorragie généralement abondante, parfois telle, qu'elle peut entraîner la mort.

L'avortement est la terminaison habituelle des gestations molaire. Il est rare que la gestation dépasse le sixième mois ou qu'elle atteigne le terme et encore plus qu'elle le dépasse. Dans ces cas, d'ailleurs, il s'agit plutôt de rétention d'une môle morte que continuation du processus molaire. Quand l'évacuation est complète, la guérison est définitive et les suites de couches ne présentent aucune particularité. Mais il est fréquent que des débris d'œuf et de caduque restent *in utéro*. Diverses éventualités peuvent alors se produire :

1° Tantôt les débris sont éliminés petit à petit, avec un écoulement malodorant;

2° Tantôt leur présence détermine des hémorragies qui appellent un curettage, suivi de guérison complète;

3° Tantôt ils se mortifient et cette mortification s'accompagne d'une infection dont la gravité peut être extrême;

4° Tantôt ils conservent une certaine vitalité à la façon d'un néoplasme bénin qui fait saigner, mais dont l'évolution n'est pas envahissante;

5° Tantôt enfin, et c'est le cas le plus grave, le tableau clinique de l'avortement molaire se complique par celui de chorio-épithéliome.

Nous exposerons en quelques mots cette redoutable complication. Le chorio-épithéliome est une tumeur qui se développe dans l'utérus, parfois dans la trompe, à la suite d'un avortement qui a pu être une môle méconnue, d'un accouchement ou souvent à la suite d'une môle. D'après Vignes, il semble qu'après un avortement banal, ou un accouchement, le chaînon intermédiaire est représenté par un polype placentaire ou que des éléments ectodermiques restés dans la musculeuse se développent ultérieurement. Le chorio-épithéliome est une tumeur dont l'origine est due, en effet, à des débris de l'ectoderme villositaire, tumeur qui se caractérise par sa marche rapidement envahissante et par des métastases et un état cachectique précoce. Il succède toujours à une grossesse normale ou anormale. Cette affection relativement rare, 1 cas sur 10.000 gestations, se rencontre après l'accouchement et l'avortement, mais c'est surtout après la grossesse molaire qu'on la trouve le plus fréquemment. Les statistiques de fréquence du chorio-épithéliome après une môle sont des plus variables. D'après Reeb, le chorio-épithéliome s'observe dans 50 % des cas après une môle hydatiforme, dans 25 % après un avortement et dans 25 % après une grossesse normale à terme. Merger donne des chiffres qui se rapprochent

plus de la réalité. Pour cet auteur, le chorio-épithéliome se voit à la suite d'une môle dans 64 % des cas, d'un avortement dans 24 %, et enfin seulement 12 % après un accouchement.

Les lésions anatomiques rappellent celles de la môle, mais avec plus d'exubérance du plasmode; la tumeur présente souvent des zones mortifiées. La masse polypeuse et ulcéreuse est mollassse, envahissant d'ordinaire la musculieuse qui est amincie en cette zone; elle a le volume variable d'une noisette à celui d'un poing.

Ce qui différencie nettement le chorio-épithéliome du petit œuf normal qui envoie dans l'organisme maternel des embolies syncytiales qui ne se reproduisent pas, c'est que, comme l'ont bien montré M. le professeur Brindeau et Nattan-Larrier, les greffes épithéliales lancées dans la circulation maternelle par le chorio-épithéliome sont « envahissantes, essaient, se reproduisent et reconstituent enfin des fragments d'ectoderme placentaire à type normal : leur vitalité l'emporte sur celle des tissus maternels qui dégènèrent et se détruisent à leur contact ».

Les métastases sont précoces au point que parfois le stade utérin passe inaperçu. Leurs sièges de prédilection sont : le vagin dans 54 % des cas, où l'on peut croire à un thrombus et surtout le poumon dans 78 % des cas.

Le chorio-épithéliome, bien étudié au point de vue microscopique par le professeur Brindeau, Marchand, Durante, est constitué surtout par des masses plasmoidiales et langhansiennes, avec prédominance possible d'un des deux types de cellules; mais ce sont surtout

les masses syncytiales, d'une prolifération folle, qui s'étalent partout, comblant tous les vides; il y a des nombreuses formes de transition entre ces deux ordres de cellules, mais ce qui domine c'est le désordre, l'anarchie cellulaire autour des lacs sanguins, car il n'y a pas de vascularisation propre.

Le chorio-épithéliome suit de près l'avortement, l'accouchement ou la môle. On est parfois impressionné par les métrorragies abondantes, continues, entrecoupées d'écoulements séro-sanguinolents et fœtides. Ces hémorragies, au début, si l'on ne connaît pas les antécédents de môle, n'ont rien de caractéristique et se rencontrent aussi bien dans la métrite hémorragique banale, et la rétention simple de villosités choriales. D'autres fois ce sont des règles d'une abondance inusitée, d'ailleurs irrégulières, qui attirent l'attention et commandent un curettage qui ramène des débris placentaires. Dans les cas heureux tout peut s'arrêter là.

Généralement la malade n'accuse aucune douleur : quand celle-ci survient c'est que le paramètre est envahi : il est déjà trop tard.

Parmi les signes généraux on trouve : pâleur, cachexie, anémie profonde pouvant aller à moins de 2 millions de globules rouges (Bonnaire) et moins de 35 % d'hémoglobine (Devraigne), tous signes faisant penser à un cancer utérin possible. Des hémoptisies peuvent apparaître, en cas de métastase pulmonaire, qui ne feront qu'augmenter les difficultés du diagnostic. Par le toucher combiné au palper, on peut trouver un utérus augmenté de volume, et un col mou, entr'ouvert, mais

ce n'est pas constant. Si l'on peut pénétrer dans le col, on sent une masse mollassse, friable, saignante; dans les culs de sac latéraux on sent les kystes ovariens plus ou moins gros.

De ce chapitre, où nous avons exposé sommairement la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome et en nous plaçant au point de vue qui nous intéresse, plusieurs points importants se détachent.

Le diagnostic de la môle, tant qu'on n'a pas vu de vésicules, n'est pas facile. L'expulsion des vésicules molaïres, prélude de l'avortement spontané, ne se produit en général que vers le troisième ou quatrième mois. Même si ce signe existe, il est tardif et bien inconstant, car l'expulsion spontanée peut tarder à se produire. Et pourtant, l'intérêt d'un diagnostic précoce est capital, non seulement à cause des hémorragies qui peuvent être particulièrement graves par leur abondance et leur répétition, mais encore et surtout à cause de la complication redoutable qui vient parfois assombrir le pronostic de la môle : le chorio-épithéliome malin de l'utérus. Cette complication, pour rare qu'elle soit (5 % des môles), est toujours à redouter. Il est impossible cliniquement de prévoir l'apparition de cette complication, d'établir un pronostic après l'expulsion d'une môle.

La môle peut prêter à confusion avec l'hydrohématorrhée de l'endométrite ou du placenta prævia, le fibrome ou l'hydramnios aigu. Parfois les signes sont extrêmement vagues, la conduite à prendre très hési-

tante et le clinicien vit dans une attente angoissante, surveillant l'évolution de la maladie.

Le cas cité par M. le docteur Ravina est des plus éloquents : « Il s'agissait d'une fille-mère, éliminée d'une maison religieuse protestante de Bar-le-Duc, parce qu'elle avait des pertes sanguines abondantes, un gros utérus et qu'elle vomissait tout ce qu'elle prenait; on crut qu'elle prenait des drogues et avait subi des manœuvres pour se faire avorter. La pauvre fille avait beau protester de son innocence; elle fut dirigée sur une maison semblable à Paris où, étant donné son état général précaire, on intervint pour lui vider l'utérus, alors qu'on croyait encore avoir affaire à un avortement criminel. Elle mourut les jours suivants; elle avait une môle. »

Quant au diagnostic de chorio-épithéliome, il est impossible à faire dans les formes atypiques, heureusement rares. C'est dans ces formes atypiques qu'on voit l'affection, latente un certain temps, se compliquer brutalement tantôt d'une péritonite généralisée ou inondation péritonéale, métastases à distance, etc., etc.

En somme, le diagnostic de chorio-épithéliome est très difficile à faire d'une façon précoce, voire même impossible lorsqu'on ne connaît pas les antécédents molaire. Lorsque cet antécédent est connu, on est réduit cliniquement à attendre l'apparition du symptôme anormal, pour pouvoir y penser. Et pourtant, il y a un intérêt considérable à dépister cette affection qui comporte une sanction thérapeutique immédiate, le plus précocement possible.

Divers critères de malignité ont été proposés, pour éclairer le diagnostic de chorio-épithéliome, le pronostic de la môle : a) Critère de malignité d'après l'existence et l'évolution des kystes lutéo-folliculaires; b) Critère histologique.

a) Certains auteurs considèrent l'existence des kystes lutéo-folliculaires au cours d'une gestation molaire comme un symptôme, devant faire prévoir l'apparition d'un chorio-épithéliome (Bar, Coventry), et recommandent une hystérectomie dans tous ces cas. La grande majorité des auteurs n'accorde aucune valeur à cette constatation. La disparition complète des kystes après l'avortement, suivie de guérison, est rapportée dans des multiples observations (Goullioud, Gilles). D'autres pensent (Bar) que lorsque les kystes persistent, augmentent ou apparaissent après un avortement molaire, il faut craindre le développement dans la cavité utérine, d'un chorio-épithéliome greffé sur les débris molaires. Cette opinion ne paraît pas fondée et est en contradiction avec l'observation courante. Des kystes peuvent apparaître, ou des kystes, déjà existants, peuvent augmenter, sans qu'un chorio-épithéliome en soit la conséquence (Devraigne, Couvelaire et Levant). D'autre part, un chorio-épithéliome peut évoluer après une gestation, molaire ou normale, sans qu'on puisse observer à aucun moment de kystes lutéo-folliculaires (Jeannin).

Inversement, la régression des kystes après une expulsion molaire, ne permet pas de poser un pronostic favorable, les kystes pouvant régresser, cependant qu'un

chorio-épithéliome apparaîtra secondairement ainsi qu'il ressort des observations de Jeannin, Weill-Spire.

Le rapport est donc imprécis entre les éléments de la triade : môle, chorio-épithéliome, kystes lutéo-folliculaires, au moins dans le sens de la malignité. Le critère fondé sur l'évolution des kystes est donc sujet à erreur.

b) Le critère histologique, fondé sur l'examen de la môle, ou sur les débris de curettage, ne paraît guère plus fidèle pour établir le pronostic de la môle et le diagnostic précoce du chorio-épithéliome. Est-il possible — se demandent certains auteurs — de prévoir par l'examen histologique de la môle expulsée ou évacuée qu'elle sera suivie d'un chorio-épithéliome; peut-on en d'autres termes poser le diagnostic de malignité d'une môle ? On l'a cru à un moment avec Walich, en constatant que, les éléments cellulaires de la caduque « qui de passifs (grosses cellules hydropiques) qu'ils sont d'ordinaire tant que l'embryon est vivant, étaient devenus très actifs et en défense dès que l'embryon était mort. » Mais on est revenu rapidement sur ce point et à l'heure actuelle, d'après l'avis unanime, ce diagnostic n'est pas possible par l'examen histologique : d'autres facteurs rentrent encore en ligne de compte; un des plus importants semble être le terrain maternel et sa résistance contre l'invasion ectodermale.

D'ailleurs, l'histologie a pu faire un diagnostic de bénignité ou de malignité de la môle, réprouvé par le clinicien; les observations relatées dans la littérature médicale en témoignent (Brindeau et Nattan-Larrier, Devraigne et Suzor). De même, l'examen des débris de

curettage, pratiqué, lorsqu'en présence d'une métrorragie anormale on soupçonne le développement d'un chorio-épithéliome, ne donne pas non plus des résultats probants (Couvelaire, Devraigne, Trillat et Michon). L'examen porte souvent sur un débris nécrosé, infecté ou trop superficiel, et les erreurs sont nombreuses. Parfois, on pense à une malignité qui n'existe pas, ce qui peut conduire à une opération inutile, d'autres fois on pense à une fausse bénignité, ce qui peut mener à une abstention néfaste (Reeb, Guerin-Valmale).

En somme, l'examen histologique ne peut donner une certitude : le verdict du microscope, comme dit Pestalozza, est sujet à erreur.

Jusqu'à présent, étant donné les résultats contradictoires fournis par l'examen histologique, et par conséquent le peu de confiance qu'on peut lui accorder, on était obligé à s'en tenir à la clinique et de se contenter de suivre les malades, régulièrement, attendant le symptôme anormal. Mais sa constatation apparaît parfois bien tardive. L'importance d'un diagnostic précoce et d'un pronostic sûr était capitale. Le problème paraissait presque insoluble, quand la clef du problème fut apportée par une notion nouvelle : les hormones, et leurs éliminations, au cours de la gestation normale et pathologique.

Nous exposerons tout d'abord les différentes éliminations d'hormones au cours de la gestation, puis nous décrirons les réactions biologiques permettant de déceler leur présence, en insistant tout particulièrement sur l'hormone ante-hypophysaire.

SUR LES ELIMINATIONS HORMONALES AU COURS DE LA GESTATION

La femelle non gravide, normale, bien portante, est un être en état d'équilibre biologique bien déterminé. Equilibre entre les phénomènes d'assimilation et de désassimilation, équilibre dans les relations fonctionnelles complexes des glandes endocrines, d'où dépend le jeu normal des phénomènes vitaux, tout particulièrement des phénomènes sexuels, avec leur caractère cyclique régulier. Brusquement, dans cet organisme, un élément nouveau apparaît. Un œuf s'est implanté dans la muqueuse utérine : quelques cellules de cette muqueuse prenant un aspect nouveau se sont transformées en cellules déciduales. Ce petit fait suffit.

Tout l'équilibre biologique est rompu. Un équilibre nouveau, spécial, s'établit, qui durera pendant toute la grossesse. Les cycles sexuels s'arrêtent. Chez la femme, les règles cessent. Le corps jaune dont la vie est normalement transitoire, devient persistante. D'autres glandes même lointaines se modifient.

Dans l'hypophyse apparaît tout un tissu de cellules nouvelles, très chromophiles, très actives, les « cellules de grossesse ». Les surrénales entrent en hyperactivité, la thyroïde grossit. On est bien loin de connaître toutes

les modifications qui surviennent, mais il est certain que le bouleversement est profond.

L'œuf n'est pas simplement une cellule d'origine maternelle qui grandit et se multiplie. Il est un élément étranger dans l'organisme maternel : à partir du moment où l'ovule est passé dans les trompes, il n'appartient plus au « milieu intérieur ». Fécondé ou non, il doit être éliminé. S'il s'implante dans la muqueuse à la faveur des circonstances favorables, il devient, dès ce moment même, un parasite. « Il s'impose de force à l'organisme maternel », dit Hinglais; il ronge la barrière qui dans l'utérus le séparait du milieu intérieur, et va directement dans celui-ci puiser les éléments nutritifs dont il a besoin, véritable état « d'agression permanente » provoquant du côté de l'organisme maternel des réactions de défense qui sont encore, pour toute la durée de la grossesse, à l'origine des modifications biologiques spéciales.

Il est acquis aujourd'hui que les phénomènes périodiques dont l'allure cyclique marque l'ère d'activité des organes génitaux femelles, sont sous la dépendance de sécrétions glandulaires — d'hormones comme on les appelle encore — aujourd'hui bien connues. En dehors de la grossesse, on ne trouve dans les humeurs que des traces de ces hormones sexuelles spécifiques, traces suffisantes pour assurer le jeu normal des phénomènes sexuels périodiques, mais souvent indécélables ou à peine décelables par les réactions biologiques. Pendant la grossesse, au contraire, elles apparaissent dans le sang et dans les urines en quantité importante et deviennent

très aisément décelables par des procédés biologiques. On connaît actuellement trois hormones qui agissent sur le tractus génital femelle :

1° La folliculine;

2° L'hormone du corps jaune;

3° L'hormone à fonction sexuelle issue du lobe antérieure de l'hypophyse.

Les deux premières, produites au niveau même de l'ovaire, tiennent sous leur dépendance directe, les phénomènes du cycle génital. La troisième, sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse, joue le rôle d'un excitant primordial du développement et de la vie de l'ovaire. Elle tient par conséquent sous sa dépendance la production des deux hormones précédentes.

La folliculine. — C'est à tous points de vue, la mieux connue des trois hormones. Les travaux de Frank, Allen, Doisy, Brouha et Simonnet ont bien mis en lumière son rôle essentiel et très spécifique dans la physiologie génitale des animaux femelles.

Issue des follicules de de Graaf, elle provoque au niveau des organes génitaux internes et externes, la série des phénomènes qui caractérisent la période du rut (œstrus). Ses propriétés sont donc bien connues et ses effets très caractéristiques. Injectée à des femelles impubères (souris, rats), la folliculine fait apparaître de façon précoce les phénomènes de puberté : le vagin jusque-là fermé, s'ouvre. Une sécrétion caractéristique s'en écoule, chargée de cellules kératinisées dont la présence marque l'état du rut (œstrus).

L'utérus augmente beaucoup de volume. L'état des ovaires, au contraire, n'est pas modifié. Mieux encore que l'animal impubère, l'animal femelle châtré est un excellent réactif. L'injection de folliculine déclenche l'évolution d'un cycle sexuel, avec période de rut, prolifération et kératinisation de la muqueuse vaginale, développement de l'utérus atrophié par la castration, poussées mammaires, etc., etc.

On peut donc, avec facilité, caractériser la folliculine là où elle se trouve.

Pendant la grossesse, on peut, au début jusqu'à la fin, déceler la folliculine dans les humeurs : elle n'y manque jamais. Le taux est faible au début. Mais à partir du troisième mois, son augmentation s'affirme et de plus en plus jusqu'au moment du terme. A partir du cinquième mois, il n'est même pas besoin de concentrer les urines pour y déceler l'hormone. La simple injection de ce liquide aux animaux de laboratoires châtrés permet de l'y retrouver. Après la parturition, le taux diminue brusquement. Notons également qu'on peut trouver la folliculine chez la femme normale non enceinte. Chez la femme, elle apparaît dans le sang vers le dixième jour qui suit la fin des règles, et sa présence va s'affirmant peu à peu jusqu'au début de l'écoulement menstruel suivant. A ce moment, son taux est au maximum; on peut enfin la déceler dans le sang menstruel et dans les urines. Après les règles, elle disparaît pendant une dizaine de jours.

Corps jaune. — Le corps jaune étudié par Prenant,

Ancel et Bouin, dont Schickele a résumé les travaux dans son rapport au Congrès d'Obstétrique et Gynécologie de 1925, a donné lieu à une multitude de recherches. On a attribué à ces hormones, des rôles variés, dans la lactation, le rut, la déhiscence folliculaire, la nidation de l'œuf. Selon l'expression imagée de Schickele il ne paraît pas rester grand chose de toute cette « symphonie en jaune », sauf un rôle dans les phénomènes préparatoires de la nidation.

L'hormone du corps jaune, à aucun moment, n'a pu être décelée dans les humeurs de l'organisme en dehors de l'état de grossesse. Ce n'est pas qu'elle soit absente; elle s'y trouve et joue son rôle, mais en quantité extrêmement faible et impossible à être décelée par nos moyens actuels d'investigation. Par contre, au cours de la grossesse, elle se révèle dans les humeurs en proportions considérables et nettement décelable. L'hormone du corps jaune apparaît dès le deuxième mois et persiste jusqu'à la parturation. La caractéristique biologique de cette hormone soulève en effet d'assez grandes difficultés pratiques. On a remarqué qu'en injectant le produit à étudier à un animal pubère, dont les cycles ont été jusque-là régulièrement suivis et enregistrés, on observe un allongement de la période de repos qui précède le rut. Par conséquent, un effet inverse de l'effet produit par la folliculine, laquelle précipite l'apparition du rut. Cet antagonisme de deux hormones d'origine ovarienne est intéressant à noter. Une autre propriété très curieuse et très spécifique de l'hormone du corps jaune, est de produire chez un animal en rut, un relâ-

chement très marqué de l'articulation de la symphyse pubienne. C'est une réaction biologique très sûre et très spécifique de l'hormone (Brouha).

Hormone antéhypophysaire. — C'est cette hormone qui nous intéressera tout particulièrement et qui constitue le fondement de notre thèse. C'est elle qui apporte la clef du problème si difficile, concernant le diagnostic et le pronostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. Le lobe antérieur de l'hypophyse, partie proprement glandulaire de l'organe, représente chez l'homme un petit fragment de substance dont le poids n'atteint pas un demi-gramme, dont l'aspect chez un rat ou une souris devient microscopique. Pourtant ce tissu cellulaire doit être le lieu de production ou de contrôle de plusieurs sécrétions fort importantes, car son extirpation amène dans le développement et dans le fonctionnement de l'organisme animal, des troubles divers et très graves. Nous ne remarquerons ici qu'un fait : chez un animal normal pubère, l'ablation du lobe antérieur provoque l'arrêt complet des cycles sexuels et des manifestations de la vie génitale. Les ovaires sont encore présents, mais tout se passe comme s'ils n'existaient plus : ils sont fonctionnellement supprimés et tous les phénomènes d'atrophie qui caractérisent leur ablation apparaissent peu à peu.

La greffe d'un fragment d'hypophyse, ou l'injection d'un extrait convenablement préparé, réveillent le fonctionnement ovarien avec son phénomène essentiel : maturation de follicules et ovulation, production de

corps jaunes. Le tractus génital reprend peu à peu son aspect et ses caractères normaux. Par conséquent, le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète une hormone capable d'agir sur le tractus génital femelle. Cette hormone agit électivement sur l'ovaire et est l'excitant primordial du fonctionnement ovarien. Sous son contrôle, les follicules grandissent, arrivent à maturité, donnent naissance à des corps jaunes et sécrètent les hormones ovariennes qui vont régler les cours des phénomènes sexuels.

L'hormone antéhypophysaire n'existe pas encore chez l'animal impubère, elle n'existe plus chez l'animal ménopausique. Quand elle apparaît, la vie de l'ovaire commence. Lorsqu'elle disparaît, l'ovaire entre en sommeil.

Chez la femelle adulte, en dehors de la grossesse, cette hormone se trouve en si faible quantité, qu'on n'a jamais pu révéler sa présence dans les humeurs d'un organisme non gravide. On ne peut faire de cette présence, que la démonstration virtuelle par les expériences d'ablation suivies de greffe. Dès que débute une grossesse, au contraire, cette hormone apparaît en très forte quantité dans les humeurs, sang, urines, etc., de la femme enceinte.

Cela se produit brusquement, dans les tout premiers jours qui suivent la fécondation. Dès le huitième jour, la concentration est telle que les liquides précités prennent soudain la valeur de véritables extraits antéhypophysaires. Injectés à une femelle sans hypophyse — ou, ce qui revient au même, à une femelle impubère — ils sont capables de rétablir le fonctionnement ovarien

interrompu, ou chez l'impubère, de déclencher avant l'âge normal, l'activité ovarienne.

Injectés à une femelle pubère normale, ils provoquent, tout comme pour les extraits, une exagération des phénomènes de maturation folliculaire et de formation de corps jaunes, avec, extérieurement, une prolongation anormale des phénomènes du rut.

Etant donné ces propriétés capitales de l'hormone antéhypophysaire, deux auteurs allemands, Aschheim et Zondek, découvraient en 1925 une réaction tout à fait intéressante et qui permettait de faire le diagnostic biologique de la grossesse d'une manière extrêmement précoce. Ce n'est que par extension de cette réaction, des grossesses normales aux grossesses pathologiques et plus particulièrement aux grossesses molaïres et chorio-épithéliomes, que le problème si obscur autrefois fut entièrement éclairé.

Dans le chapitre suivant, nous décrirons la *réaction d'Aschheim et Zondek* et les variantes qui ont perfectionné à tel point la technique de cette réaction, qu'à l'heure actuelle on peut estimer avoir des résultats corrects dans une proportion de 100 %.

REACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK

Sans qu'il soit actuellement possible de préciser leur origine véritable, on sait, depuis les recherches d'Aschheim et Zondek, de Brouha, Hinglais et Simonnet, qu'il existe dans les urines des femmes enceintes, dès le début de la gestation et jusqu'à son terme, certaines substances spéciales, dont la mise en évidence est capable, dans les cas douteux, de permettre le diagnostic ferme d'une grossesse en évolution.

Aschheim et Zondek ont, les premiers, en 1925, réussi à décéler la présence de ces substances hormonales dans les humeurs des femmes enceintes, en utilisant comme animaux d'expérience des souris femelles. Leurs recherches ont montré que l'urine de femme enceinte renferme un principe doué d'une action biologique comparable à celle de l'hormone anté-hypophysaire; on sait, en effet, que ces hormones génitales possèdent la propriété d'activer les ovaires des animaux femelles convenablement choisis, auxquels on en injecte une proportion convenable.

L'origine de ce principe actif de l'urine gravide, que d'aucuns appellent Prolan (Aschheim et Zondek), d'autres gravidine, gonado-stimuline (Brindeau, Hinglais, Bourg), est des plus discutée. Les auteurs allemands

(Aschheim et Zondek) croient à l'origine hypophysaire antérieure de la gravidine et leur opinion est basée sur des recherches expérimentales portant sur l'hormone sexuelle sécrétée par l'hypophyse antérieure, ainsi que sur l'existence de modifications macro- et microscopiques de cette glande au cours de la grossesse. Le professeur Brindeau partage les mêmes opinions.

Par contre Phillip, Klein et Bourg, estiment que cette substance particulière à la gestation chez la femme est produite au niveau du placenta, c'est-à-dire qu'elle est d'origine exclusivement chorale. Cette conception résulte de sa présence dans le placenta durant toute la gestation et dans l'absence de cette hormone sexuelle au niveau de l'hypophyse antérieure dans cet état. Ces auteurs, à la suite de nombreuses expériences, ont constaté que l'implantation de cet organe, provenant de femmes mortes au cours de leur grossesse, n'entraînait aucune modification des ovaires de la souris impubère à laquelle on l'implante. En outre, contrairement aux extraits hypophysaires, le prolân injecté à doses fortes ou prolongées n'agissait plus chez la chienne ou la rate hypophysectomisée, fait qui établit entre ces deux principes actifs une distinction des plus importantes. « Du moment, dit Bourg, que tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le placenta sécrète une grande partie de la folliculine trouvée normalement en quantité particulièrement abondante dans les humeurs chez la femme enceinte, on peut admettre qu'il sécrète également la gravidine. » Il semble que la vérité soit dans la théorie mixte, qui admet que la sécrétion hormonale de villos-

sités choriale déclenche une suractivité fonctionnelle de l'anté-hypophyse.

Aschheim et Zondek considèrent le prolan comme formé de deux principes, chimiquement très voisins, mais physiologiquement distincts, qu'ils ont discriminés sous les noms de prolan A et de prolan B.

Cependant certains auteurs semblent hésiter à admettre cette manière de voir et pensent qu'un principe unique agissant suivant des « modalités » différentes, est l'agent de tous les aspects de la réaction ovarienne dus à l'influence du prolan.

Des travaux de M. le professeur Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais, résulte nettement que le prolan n'est pas un principe simple. « Le prolan A, ou hormone de maturation folliculaire, disent ces auteurs, agit sur l'ovaire de la petite souris impubère de trois semaines en provoquant la maturation des follicules, la sécrétion de la folliculine et l'apparition des signes vaginaux du rut. Il n'agit pas chez le petit mâle impubère. »

Le prolan B est l'hormone de lutéinisation, qui transforme le follicule en corps jaune. C'est lui qui agit d'autre part sur le testicule du petit souriceau mâle, en provoquant le développement des vésicules séminales. D'autre part, le prolan B est inactif chez la petite souris femelle impubère lorsqu'il est injecté isolément, tandis qu'il agit seul et directement chez le petit mâle, et ces auteurs concluent que le prolan B, bien distinct du prolan A, ne peut exercer son action lutéinisante sur l'ovaire de la souris impubère que si cet organe a préalablement subi l'action du prolan A.

Aschheim et Zondek utilisaient dans leurs expériences, comme animal réactif, la souris femelle impubère, âgée d'environ trois semaines et pesant 7 à 8 grammes.

L'injection de 1 à 3 cc. d'urine gravidique, en 10 injections réparties en trois jours, permettait d'observer, après laparotomie, la réaction suivante :

Réaction I : Maturité des follicules, ovulation, action oestrienne consécutive sur l'utérus et le vagin.

Réaction II : Formation de follicules hémorragiques sur les ovaires.

Réaction III : Corps jaune vrai au stade avancé, et faux corps jaunes par atresie folliculaire.

La réaction I, due à l'hormone de maturation des follicules, ou prolan A, n'a rien de caractéristique, et est produite aussi bien par des injections d'urine riche en folliculine.

Seules les réactions II et III, dues à l'hormone lutéinisante, sont réellement spécifiques de la grossesse.

Mais si la *réaction d'Aschheim et Zondek* est d'une valeur considérable, elle présente parfois des difficultés d'interprétation extrêmement délicates. En effet, la lecture macroscopique ne peut se faire que dans la proportion de 60 % des cas. Dans 40 % des cas on est obligé de recourir à l'examen histologique, ce qui enlève une partie de la valeur de la réaction. Les recherches poursuivies dès 1928 à la clinique Tarnier, par le professeur Brindeau, ont permis d'acquérir plusieurs points :

1° Seuls, les phénomènes apparus au niveau de l'ovaire doivent être pris en considération. Or, ces phé-

nomènes peuvent bien, dans certains cas, être immédiatement visibles, chaque fois que la réaction s'accompagne de la production de follicules hémorragiques ou de corps jaune très apparent. La lecture est alors facile et certaine. Mais ces phénomènes ne sont pas constants; assez fréquemment, en effet, l'apparition des follicules hémorragiques n'a pas lieu, et les modifications ovariennes (corps jaunes) sont très difficilement visibles, ou tout à fait invisibles à l'œil nu. Il est alors nécessaire de pratiquer des coupes histologiques.

2° Le choix des souris doit être très sévère. On peut s'exposer à des erreurs en employant par inadvertance des souris femelles déjà pubères dont les ovaires contiennent spontanément des corps jaunes.

Malgré ces inconvénients, Aschheim et Zondek se sont assuré que dans 98 % des cas, le diagnostic biologique essentiellement basé sur l'examen histologique est confirmé par l'observation clinique.

De nombreux auteurs, après eux, ont entrepris des recherches analogues, préconisant l'emploi de différents animaux d'expérience. C'est ainsi que Lucien Brouha s'est servi des souriceaux mâles impubères, que Bourg a utilisé des rats, que Adèle Brouha, à la suite de Friedmann, a montré les avantages présentés par la lapine jeune.

En 1928, Brouha, Hinglais et Simonnet ont cherché à éliminer l'action de l'ovaire; ils ont été conduits à utiliser le souriceau mâle, impubère; chez cet animal, l'injection d'urine renfermant de l'hormone antéhypophysaire, produit une hypertrophie énorme des vésicules sémi-

nales. Cette réaction : 1° supprime les résultats douteux par l'intervention de la folliculine chez l'animal femelle; 2° permet de faire macroscopiquement le diagnostic; 3° permet d'employer des animaux ayant déjà dépassé l'âge de la puberté. Ici on injecte chaque jour, pendant dix jours, 0 cc. 3 d'urine filtrée. On tue l'animal le dernier jour; les résultats sont caractéristiques. Développement du tractus génital particulièrement marqué au niveau des vésicules séminales. Ces organes s'hypertrophient considérablement, deviennent turgescents et se remplissent d'une sécrétion blanchâtre. Cette méthode, très sûre (100 % de résultats exacts basés sur 650 expériences) et n'exigeant qu'un seul animal par expérience, ne nécessite jamais de coupes histologiques. Les résultats sont d'ordre macroscopique et pondéral. La valeur de cette réaction est bien mesurée par les chiffres de Hinglais.

Animal témoin :

Poids des testicules.....	0 gr. 72
Poids des vésicules séminales.....	0 gr. 30

Animal preuve injecté :

Poids des testicules.....	1 gr. 52
Poids des vésicules séminales.....	2 gr. 50

Quelques inconvénients à noter :

1° Ces animaux très jeunes sont fragiles et meurent souvent au cours des expériences.

2° La réponse n'est obtenue qu'au dixième jour, et pendant ces dix jours, il est nécessaire de s'astreindre

à une injection quotidienne d'urine. Par conséquent, le résultat n'est connu qu'au bout de dix jours, c'est là un grave inconvénient. Cependant il faut reconnaître que le diagnostic fait dans ces conditions est particulièrement sûr.

Un peu plus tard, en novembre 1931, concurremment, M^{lle} Adèle Brouha et Friedmann ont encore simplifié la méthode. Ils se servent comme animal réactif de la lapine femelle. Ils avaient remarqué que chez la lapine, il n'existe pas d'ovulation spontanée. Après la puberté, on trouve dans l'ovaire des follicules mûrs, mais, si la femelle reste séparée du mâle ces follicules n'éclatent pas, l'ovule mûr n'est pas pondu, et il ne se forme pas de corps jaune. L'éclatement folliculaire ne se produit normalement que si la femelle subit un coït même infécond ; l'ovule est alors pondu et il y a formation de follicules hémorragiques et de corps jaunes. « Par contre, — nous disent ces auteurs — l'injection d'urine gravidique amène rapidement sur l'ovaire la formation de taches rosées, aisément visibles à l'œil nu, qui deviennent de plus en plus saillantes et ne tardent pas à prendre une teinte rouge, puis bleu-violet sombre. L'examen histologique montre qu'il s'agit des follicules hémorragiques. » Voici la technique de cette méthode (Ad. Brouha-Friedmann) :

On emploie généralement des lapines de deux à trois mois environ, isolées du mâle d'au moins quinze jours, dont les ovaires présentent des follicules moyennement développés mais ne renfermant jamais trace de follicules hémorragiques. On s'assure par une laparotomie

exploratrice préalable. On se sert des urines du matin, prélevées proprement sur la femme enceinte (il est tout à fait inutile de pratiquer le cathétérisme) (Voron et Pigeaud). L'injection à la lapine, se fait dans la veine marginale de l'oreille, avec une extrême lenteur, à la dose de 5 cc. Cette urine a été au préalable, centrifugée et chauffée, pour être injectée à la température du corps. Les ovaires sont en général examinés vingt-quatre heures après l'injection. Si la réaction est négative on ne note aucune modification ovarienne et leur aspect est tout à fait normal. Si, par contre, la réaction est positive, on constate la présence à la surface des ovaires d'un ou plusieurs follicules hémorragiques, du volume d'une tête d'épingle en verre. Leur formation est parfois extrêmement précoce (16 à 18 heures).

Il arrive parfois qu'à la vingt-quatrième heure, on ne remarque qu'un certain degré de turgescence et d'hyperémie de l'ovaire, avec un développement marqué des follicules de de Graaf. Dans ce cas, l'animal laparotomisé vingt-quatre heures plus tard, après l'avoir de préférence réinjecté, présente souvent une réaction hémorragique intense.

Il est donc nécessaire, pour plus de sûreté, de faire deux injections espacées de vingt-quatre heures, et ne pratiquer la laparotomie que quarante-huit heures après la première injection. Certains auteurs (Voron et Pigeaud) font une laparotomie immédiatement après la première injection, pour s'assurer que les ovaires ne présentent pas de follicules hémorragiques, puis ils enlèvent un ovaire qui leur servira de témoin.

En somme, l'emploi de la lapine adulte comme animal d'expérience présente de très nombreux avantages:

1° La réponse désirée est obtenue en quarante-huit heures, ce qui, dans quelques cas, où une intervention chirurgicale peut être discutée, présente un très gros intérêt.

2° La réaction est macroscopique et de lecture facile.

3° Elle ne nécessite qu'un animal par essai.

4° La réaction est positive dès le début de la grossesse.

5° En outre, l'animal réactif est très résistant, supporte très bien les injections et les deux laparotomies.

Les résultats, d'après les expériences des auteurs, se montrent exacts dans la proportion de 100 %. Ils sont toujours d'accord avec la clinique. Actuellement il semble que presque tous les biologistes soient d'accord pour consentir au test de Ad. Brouha-Friedmann une confiance qui paraît absolument justifiée. Elle est entrée dans la pratique courante pour le diagnostic biologique de la grossesse, qui peut être fait d'une façon extrêmement précoce. M. le professeur Brindeau cite, dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* 1933, deux cas de réaction biologique de la grossesse particulièrement précoce : l'une des femmes présentait alors un retard de règles de vingt-quatre heures, l'autre ne présentait aucune modification apparente du cycle menstruel: elle se trouvait au quatorzième jour après le début des règles précédentes. La réaction, généralement, devient

négative six à huit jours après l'accouchement. On a constaté que la réaction est positive chaque fois qu'il existe dans l'organisme des villosités choriales vivantes, en contact avec la circulation maternelle. Par contre, il arrive parfois qu'une réaction s'est montrée négative alors que le jour même ou le lendemain la femme avortait d'un œuf mort. Le résultat biologique est parfaitement d'accord avec les faits, si l'on veut bien admettre que, dans de tels cas, la grossesse se trouvait sans doute interrompue depuis un certain temps déjà. Si, après l'avortement, il persiste une réaction positive, c'est qu'il subsiste des villosités en activité. Dans les grossesses extra-utérines les résultats sont très inconstants, suivant que l'on a affaire à un œuf mort ou vivant.

Mais l'application la plus importante et de plus la plus intéressante au point de vue pratique, de la *réaction d'Aschheim et Zondek*, est son extension à l'étude de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome malin de l'utérus.

*
**

Les auteurs allemands, Aschheim et Zondek, ont montré que les urines de toute femme hébergeant dans son organisme des villosités choriales vivantes revêtues de leur épithélium, injectées pendant quelques jours en très petites quantités à des souris impubères, produisaient dans leurs ovaires des réactions tout à fait spécifiques : hémorragie dans les follicules (R. II), formation de corps jaunes (R. III). Ces réactions sont dues à la

présence dans les urines de l'hormone antéhypophysaire; elles deviennent négatives peu de jours après la mort de l'œuf et six à huit jours après l'accouchement et la vacuité complète de l'utérus. Or comme dans la grossesse molaire il s'agit également des villosités chorionales, non seulement vivantes, mais tapissées d'un épithélium en prolifération intense, comme dans le chorio-épithéliome, il s'agit aussi de prolifération de ces mêmes cellules ectodermes, il était logique de penser que la réaction biologique de la grossesse devait aussi être positive dans ces cas pathologiques.

En octobre 1928, Aschheim publia la première observation de réaction positive de la grossesse dans un cas de métastase de chorio-épithéliome dans le rein, dix-huit mois après l'exérèse de l'utérus pour chorio-épithéliome.

Depuis, plusieurs observations ont été publiées en France.

C'est en 1932 que Bourg publia trois observations de môle hydatiforme et une de chorio-épithéliome où la *réaction d'Aschheim et Zondek* lui fut d'un précieux secours.

« Jusqu'à ces dernières années, dit cet auteur, l'examen anatomo-pathologique, seul utilisable pour aider la clinique, s'avouait de l'avis quasi-unanime, incompétent de trancher de la malignité ou de la bénignité d'une môle. » En effet, aucune aide efficace n'était apportée à la clinique par le laboratoire dans les cas plus nombreux où le diagnostic hésitait. De plus, la môle curettée — et Bourg rappelle combien est délicat le curettage dans ces circonstances — la possibilité d'une rétention

des vésicules, d'une récidence par prolifération nouvelle ou d'une transformation en un chorio-épithéliome, laissait le gynécologue dans l'embarras le plus angoissant. Actuellement il n'en est plus ainsi : la découverte du prolan par Aschheim et Zondek a modifié totalement le problème du clinicien. Voici ces instructives observations :

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M^{me} B..., âgée de 32 ans. Un accouchement normal. Dernières règles en novembre 1930. Pertes sanguines, fin janvier 1931, et le médecin traitant croit alors à un début de fausse-couche. Jamais de symptômes sympathiques de grossesse ; plus d'hémorragie depuis le mois de février. La malade vient à la consultation parce que le ventre, au lieu d'augmenter, diminue. Le médecin traitant observe, à un mois d'intervalle, une notable régression de l'utérus. Le diagnostic qui se pose à ce moment : œuf abortif ou môle.

Examen le 15 juin 1931. Grossesse de deux mois et demi à trois mois ; utérus ayant une consistance uniforme. D'après les dernières règles on devrait être au dernier tiers de la gestation. On ne palpe, même sous narcose, aucun kyste ovarien. Liquide dans les seins, hypérémie des muqueuses, pas d'amaigrissement.

Réaction d'Aschheim et Zondek modifiée : positive, analogue à celle d'une grossesse normale.

Se basant sur l'observation clinique de la malade, on décide un curettage. Celui-ci ramène des débris qui font macroscopiquement déjà songer à une môle. Microscopiquement, le contenu utérin est constitué par un vieil épanchement sanguin au milieu duquel on constate des vestiges

de vésicules môleaires encore très facilement reconnaissables à leur axe conjonctif. L'épithélium chorial est entièrement inexistant et quel que soit l'endroit où l'on pratique le prélèvement destiné à l'examen, l'aspect histologique reste identique.

Il s'agit en effet, dans ce cas, d'une môle accompagnée d'une réaction positive, alors qu'elle est en régression et que l'épithélium chorial qui revêt l'axe des villosités est dégénéré.

Les règles sont réapparues le 3 août et la malade semble cliniquement guérie. Une nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée pratiquée le 15 septembre 1931, se montre entièrement négative. On constate cependant chez la femelle souris un œstrus complet du tractus sans modification aucune de l'ovaire, mais cette réaction, qui s'obtient dans un grand nombre d'affections très variées, n'a rien de spécifique.

OBSERVATION II

M^{me} G..., 22 ans, secondipare ; premier accouchement normal en 1927. Dernier accouchement, normal aussi, le 12 novembre 1930. Délivrance et suites de couches normales. Allaitement de quelques semaines seulement. Trois semaines après son accouchement, pertes sanguines pendant quatre jours. En janvier, nouvelle perte de sang comparable au flux menstruel. A ce moment, reprise des rapports sexuels. En février, aucune perte de sang. A partir du 15 mars, pertes progressives de sang brunâtre, foncé, fétide, abondantes surtout la nuit ; douleur latente, mais

tenace, localisée à la fosse iliaque gauche et à la partie gauche de l'hypochondre, en même temps vomissements de plus en plus fréquents, partant du type de toux émétisante pour devenir bientôt incoercibles. En outre : constipation, mictions douloureuses, amaigrissement considérable et rapide.

A son admission à l'hôpital, le 7 avril, s'observent chez la malade : anémie et asthénie intenses ; dénutrition marquée, apyrexie.

Pouls : 100, régulier, égal, dépressible. Tension artérielle : 10-6. Globules rouges : 2.600.000.

Rien à signaler du côté des autres appareils.

L'abdomen excavé est soulevé par une saillie globuleuse, médiane, ovalaire, comparable à celle que ferait un utérus gravide à cinq mois. Cette tumeur, dont les bords sont réguliers, s'enfonce dans le petit bassin ; elle est de consistance uniformément molle, mais non fluctuante et mate à la percussion ; elle présente au cours de l'examen de véritables contractions du type utérin.

Au toucher, col volumineux, ramolli, mais non entr'ouvert ; corps utérin se confondant avec la volumineuse tumeur abdominale et bombant dans le cul de sac antérieur. Annexes libres, mais paramètre gauche sensible.

Pertes brunâtres, sanieuses, fétides, sanguinolentes. Pas de bruits fœtaux. Radiographie négative. Pas d'albuminurie, pas de glycosurie, mais acétonurie. Dans le sang, taux d'urée et de chlorures normaux.

En présence du tableau dépeint, l'auteur reconnaît la difficulté d'un diagnostic ferme et envisage successivement plusieurs possibilités :

1° Grossesse normale avec toxémie : mais ce diag-

nostic lui semble peu probable car une grossesse arrivée au cinquième mois donnerait des signes de présence fœtale. En fait, d'ailleurs, toute grossesse ne pourrait dater ici que de trois mois.

2° Un décollement prématuré du placenta. Pas plus de fondement que le premier, car la grossesse n'est pas suffisamment avancée. Cet accident survient rarement en dehors des derniers trois mois de la gestation. Il n'y a pas d'albuminurie, l'utérus n'est pas dur et tétanisé.

3° Un chorio-épithéliome secondaire à la persistance d'un fragment de placenta retenu lors du premier accouchement. Mais celui-ci remonte déjà à cinq mois d'une part, et le corps utérin est fort volumineux d'autre part ; en plus, il manque la grande hémorragie de sang rouge.

4° Une môle hydatiforme. Cette éventualité reste la plus vraisemblable, car le tableau clinique réunit la triade symptomatique classique : hémorragie, gros utérus uniformément mou, toxémie. Pourtant le diagnostic reste hésitant. Pour préciser ce diagnostic qui se montre extrêmement délicat, on pratique une *réaction d'Aschheim et Zondek*.

Le 18 avril, la *réaction d'Aschheim et Zondek* se montre ici particulièrement nette et positive et l'intensité de la réaction obtenue dépasse de beaucoup celle que l'on rencontre au cours de la grossesse normale. Les ovaires de l'animal injecté se montrent considérablement hypertrophiés et remplis d'un très grand nombre de corps jaunes à divers stades de développement et déjà entièrement constitués.

L'auteur qui apporte une modification de la technique dans la *réaction d'Aschheim et Zondek*, en injectant les urines, simultanément à deux souris, l'une mâle, l'autre femelle, constata du côté de la souris mâle :

L'hypertrophie des vésicules séminales et de l'interstitielle testiculaire se montre d'une particulière netteté.

La positivité de ces réactions dirige le diagnostic vers la môle hydatiforme ou le chorio-épithéliome. Un curettage est pratiqué. Il ramène une quantité considérable de vésicules typiques dont la masse totale peut équivaloir au volume d'une tête de fœtus. La nuit suivante, 19 avril, à la suite de violentes coliques utérines, est expulsée une masse compacte ayant grossièrement l'aspect d'un placenta accompagné de quelques vésicules résiduelles. On constate également une poussée thermique qui se reproduit pendant trois jours.

Le 22 avril, l'état général s'améliore. L'utérus reste en subinvolution à quatre travers de doigt au-dessus du pubis, en anteflexion normale. Orifice interne du col fermé. Au niveau de l'annexe droite se palpe une tumeur arrondie, régulière, peu douloureuse.

Le 2 mai : la réapparition des pertes séro-sanguinolentes nécessite un nouveau curettage. Il ne ramène que quelques débris.

Le 9 mai : l'involution s'accélère. En dehors de l'infiltration du paromètre à droite, se palpe une tumeur aplatie, rénitente, grosse comme un œuf de poule. On pense à un kyste lutéo-folliculaire de l'ovaire. Le lendemain, la malade exige sa sortie de l'hôpital.

Le 13 juin : excellent état général. Toucher normal, à part la persistance d'une légère infiltration du paramètre à droite.

L'ovaire droit est encore un peu gros. Il est dur et indolore. La *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée est négative.

Le 26 août : état stationnaire, tant au point de vue de l'état général que de l'état local.

Le 11 octobre : nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée se montre entièrement négative.

La malade a été réglée normalement à deux reprises. Au toucher, seule persiste une infiltration du paramètre droit.

L'examen histologique des vésicules provenant du curettage montre une image de môle hydatiforme en prolifération normale. La plupart des vésicules sont délimitées par un épithélium chorial régulier où l'on retrouve nettement la couche unique de cellules de Langhans d'une part, le syncytium d'autre part. On constate de nombreuses mitoses au niveau des cellules de Langhans qui ne montrent cependant aucune atypie cellulaire qui puisse faire penser à une transformation maligne de la môle. Les débris du dernier curettage pratiqué ne montrent que de la muqueuse utérine d'aspect presque normal.

Le diagnostic de cette môle accompagnée des vomissements incoercibles s'est trouvé grandement facilité par l'obtention d'une *réaction d'Aschheim et Zondek* fortement positive. De même, malgré l'abondance de cellules de Langhans souvent en mitoses, les réactions biologiques pratiquées ultérieurement ont montré par leur négativité la guérison totale de la môle.

OBSERVATION III

M^{me} Ch..., âgée de 27 ans, réglée régulièrement, toujours bien portante. Accouchement normal en 1930, pas de fausse-couche. Dernières règles normales le 13 mai 1931. Le ventre a grossi rapidement. Depuis le 11 juillet 1931, pertes irrégulières de sang noirâtre, avec caillots. Vomissements glaireux ou sanguinolents tous les matins.

Le 24 juillet 1931 : L'utérus semble contenir une grossesse de trois mois. Il présente des contractions douloureuses ; les annexes sont souples. Pertes sanguines par le col. On songe à une fausse-couche.

Le 30 juillet 1931 : L'utérus a augmenté de volume rapidement, il correspond à une grossesse de quatre à cinq mois, il est mou et non douloureux. Etat général déficient, facies intoxiqué.

Le 8 août 1931 : L'utérus remonte à un travers de doigt au-dessus de l'ombilic. Il est de consistance uniformément molasse. On ne sent au toucher ou au palper aucune partie fœtale. Suintement sanguinolent noirâtre par le col.

La malade est admise, avec le diagnostic probable de môle hydatiforme, vu le tableau clinique. Elle présente en outre une anémie ainsi qu'un amaigrissement marqués ; elle est dyspnéique, surtout la nuit. Ses urines contiennent de l'albumine. On décide l'évacuation de l'utérus et on place une tige de laminaire. La femme présente alors brusquement, le 12 août 1931, une crise de dyspnée intense, avec pâleur, mêlée de cyanose et agitation cardiaque très prononcée (pouls filant). On hésite entre une embolie ou

une décompensation cardiaque brusque par l'intoxication du myocarde. On songe également à la possibilité d'une perforation utérine avec hémorragie interne, mais le ventre n'est pas contracturé et il n'y a eu ni syncope, ni vomissements. On pratique immédiatement la vidange de l'utérus à la pince à faux germes ; on la fait suivre d'un écouvillonnage de la cavité et d'un tamponnement. La môle retirée est très volumineuse ; elle est constituée de nombreuses vésicules, la plupart de petit volume et disposées en grappes.

Dès ce moment la situation s'améliore, la dyspnée devient moins intense et la tachycardie diminue. L'utérus involue progressivement sans aucun incident, soit hémorragique, soit infectieux.

Le 20 août 1931, soit huit jours après le curettage, on pratique une *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée qui se montre particulièrement positive, surtout chez la femelle.

L'albuminurie disparaît, l'état général s'améliore et la malade quitte l'hôpital quelques jours plus tard. Elle revient s'y montrer le 8 septembre 1931 : plus de pertes hémorragiques, mais subinvolution utérine nette, avec col perméable, ramolli, laissant s'écouler des pertes purulentes. On palpe de chaque côté, au niveau du cul de sac latéral, une tuméfaction molle, kystique, qui corresponde de toute évidence aux ovaires transformés. Réapparition de l'albuminurie, persistance d'une anémie nette des téguements et des muqueuses.

Une nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée, se montre à cette date, soit un mois environ après le curettage, semblable à la précédente et particulièrement marquée chez la femelle. On diagnostique donc : rétention de

fragments de la môle et on décide un nouveau curettage. Celui-ci, pratiqué le 17 septembre 1931, montre un col perméable, dilaté, une cavité très spacieuse contenant de nombreuses vésicules, d'un aspect blanchâtre et purulent, nettement dégénérées. Au niveau de la corne utérine droite on ramène des vésicules d'apparence saine et en prolifération active. La fin de cette intervention est accompagnée d'une violente hémorragie qui nécessite la compression de l'aorte ainsi qu'un tamponnement intra-utérin.

Quelques jours après le curettage, la malade présente des phénomènes d'infection localisée à l'utérus : ascension thermique, élévation du pouls, pertes purulentes par le col : on pratique des injections intra-utérines iodées qui n'améliorent nullement la malade, mais montrent qu'il persiste dans l'utérus des vésicules môleires.

La réaction d'*Aschheim et Zondek* modifiée huit jours après le curettage se montre encore fortement positive. La malade fait des frissons, accompagnant une ascension thermique à 40° et son état général s'altère. Devant cette situation on diagnostique une môle perforante, accompagnée d'infection utérine et on décide de faire une hystérectomie vaginale.

Celle-ci a lieu le 29 septembre 1931, sans incident, avec mise en place de pinces à demeure. Les ovaires volumineux, polykystiques, sont enlevés.

L'utérus volumineux et mou présente à sa face antérieure et postérieure de petites nodosités sous-séreuses que l'on croit néoplasiques. La cavité contient au niveau des cornes droite et gauche des débris môleires sphacelés, ainsi que des vésicules et du tissu d'aspect particulier qui semble être une tumeur et pénètre à l'intérieur du muscle

utérin lui-même. On pose le diagnostic macroscopique de môle dégénérée en chorio-épithéliome.

L'état général de la malade reste grave pendant dix jours à cause de la persistance de phénomènes infectieux. Une *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée, faite avec les urines du 8 octobre 1931, soit dix jours après l'hystérectomie, est encore positive, mais elle est moins importante, et la femelle ne montre plus macroscopiquement, qu'une grosse hypertrophie des ovaires, sans faux corps jaunes apparents. Microscopiquement, on constate un début de transformation des follicules ovariens en faux corps jaunes, et la réaction est positive.

L'albuminurie disparaît, l'anémie s'améliore.

Le 10 octobre 1931 : Globules rouges : 3.200.000 ; Hémoglobine, 60 à 75 %.

Le 22 octobre 1931 : La *réaction d'Aschheim et Zondek* modifiée est entièrement négative. Une radiographie pulmonaire montre l'absence de toute opacité anormale quelconque au niveau des poumons.

Le bassin est libre de toute tuméfaction et la cicatrice vaginale a un aspect bourgeonnant tout à fait normal.

Le 15 novembre 1931 : La malade a grossi considérablement, et son état général a continué à s'améliorer progressivement. Le vagin est cicatrisé, le bassin entièrement libre.

La *réaction d'Aschheim et Zondek* pratiquée encore une fois, se montre négative. On constate des follicules vésiculeux distendus, cependant sans grosse hypertrophie des ovaires et sans faux corps jaune apparent. En même temps, œstrus utéro-vaginal. L'injection de 1 cc. d'urine pendant huit jours, au rat mâle ne détermine aucun hyper-

trophie des vésicules séminales et glandes annexes du tractus.

Que faut-il conclure de toutes ces réactions biologiques, qui, suivant le moment de l'évolution de la môle, se sont montrés d'abord positives, puis négatives ?

Au commencement, la présence abondante de vésicules molaires dans la cavité utérine entretenait forcément une réaction positive. Après le premier curettage, et comme il subsistait encore des vésicules dans l'utérus, la réaction nous renseigne fidèlement sur leur présence. Encore plus, l'intensité de la réaction est telle qu'on pense déjà à une dégénérescence maligne de la môle, ce que d'ailleurs, l'évolution ultérieure de la maladie est venu confirmer.

D'autre part, la dernière réaction pratiquée est analogue à celle obtenue par Zondeck avec le prolan I, chez la souris; d'après cet auteur il n'y a que le prolan II qui est, en effet, le seul principe actif particulier à la gestation.

Brouha, Hinglais et Simonnet, Bourg, n'ont jamais trouvé en dehors de la gestation, c'est-à-dire en dehors de la présence du prolan II, d'action hypertrophiante au niveau de l'interstitielle du testicule ou des glandes annexes. On sait également que le prolan I apparaît ordinairement dans les urines lors de la ménopause ou à la suite d'une castration chirurgicale, comme c'est le cas de cette malade. Nous décrirons en résumé l'examen histologique de cette observation.

Les vésicules molaires provenant du premier curettage sont revêtues d'un épithélium inégal et irrégulier, constitué le plus souvent de trois couches d'éléments parmi lesquelles on distingue celle de Langhans, située contre l'axe conjonctif de la vésicule. En beaucoup d'endroits le syncytium subit une dégénérescence hydropique qui fait apparaître à son intérieur de nombreuses et grandes vacuoles. Les noyaux du syncytium sont irréguliers, parfois volumineux, parfois presque poussiéreux. On n'y constate que très peu de mitoses, mais souvent une infiltration leucocytaire marquée.

Le second curettage, pratiqué un mois plus tard, montre :

1° Des vésicules entièrement dégénérées, infiltrées de leucocytes.

2° Des vésicules jeunes, proliférantes. Le revêtement du syncytium est constitué par de nombreuses assises de cellules de Langhans, larges, régulières ou bien en transformation en cellules géantes atypiques.

3° Des fragments de muqueuse utérine envahis par des cellules chorio-épithéliomateuses, nettement caractérisées; volume considérable, noyaux énormes, irréguliers, dans leur forme et leur constitution. Les fragments prélevés au cours de l'hystérectomie permet de constater : les cellules tumorales sont identiques à celles rencontrées dans la muqueuse, leurs noyaux se divisent fréquemment par amitose. De plus, on voit les cellules chorio-épithéliomateuses, soulever l'endothélium des vaisseaux sanguins et faire hernie dans leur lumière.

OBSERVATION IV

M^{me} G..., âgée de 26 ans. Grossesse en 1930 avec vomissements graves au début et albuminurie à la fin de la gestation. Enfant bien portant. En juin 1931, absence de règles accompagnée des vomissements graves, avec poussées fébriles. Le 20 juillet 1931, petite hémorragie ; celle-ci se répète tous les quatre à cinq jours. L'utérus augmente rapidement de volume. Diagnostic probable : môle. Le 2 septembre 1931, hémorragie grave. Le 4 septembre, après une nouvelle et violente hémorragie, expulsion d'une môle vésiculaire : curettage et tamponnement utérin. Suites normales, amélioration progressive de l'état général. Le 5 octobre, pertes de sang analogues aux règles. Les 8, 10 et 12 octobre, petites hémorragies. Utérus légèrement augmenté de volume. Second curettage qui ramène des gros débris situés au niveau de la paroi postérieure de l'utérus.

Le curettage paraît complet et on entend parfaitement derrière cette masse enlevée, le cri utérin. Amélioration rapide.

Examen histologique (résumé). Dans la muqueuse utérine, qui apparaît normale, on remarque des traînées larges de tissu hyalin entourées d'une infiltration leucocytaire. Dans ces traînées, on aperçoit çà et là des cellules chorio-épithéliomateuses ; certaines ont gardé leur aspect typique, mais la plupart sont en dégénérescence et leurs limites cellulaires sont peu nettes. On ne trouve aucune mitose. Il s'agit donc d'un chorio-épithéliome en voie de dégénérescence hyaline et qui n'a plus aucune tendance à s'accroître.

La réaction d'*Aschheim et Zondek* modifiée, pratiquée avec les urines du 25 octobre 1931, soit 16 jours après le curettage, est entièrement négative. Le diagnostic anatomo-pathologique posé, on pratique une hystérectomie totale. Celle-ci est faite le 21 novembre. L'examen de la pièce opératoire ne montre aucune irrégularité des parois, la cavité est régulière et ne montre aucun bourgeonnement suspect. Les ovaires ne montrent aucune réaction kystique particulière.

Une nouvelle réaction d'*Aschheim et Zondek* pratiquée avec les urines prélevées avant l'intervention, se montre entièrement négative. Les injections d'urine au rat mâle et femelle ont été pratiquées durant sept jours.

Dans cette observation, ce qui fait son intérêt sont les deux réactions biologiques qui, pratiquées à des intervalles éloignés, se sont montrés toutes deux négatives. Cependant la femme présentait un chorio-épithéliome, mais qui se trouvait en dégénérescence hyaline spontanée, ce qui explique les deux résultats négatifs. Il faut établir un parallèle entre ces phénomènes régressifs au niveau de la tumeur et la négativité de la réaction.

De ces observations l'auteur tire plusieurs conclusions de la plus haute importance :

1° Les réactions particulièrement prononcées font penser à la probabilité d'une môle hydatiforme ou un chorio-épithéliome.

2° Une réaction positive confirme le diagnostic de chorio-épithéliome posé cliniquement ou anatomo-pathologiquement à l'examen de débris de curettage.

3° Une réaction normale, identique à celle trouvée au cours de la grossesse normale n'exclut cependant la possibilité d'une môle ;

4° Une réaction négative même, n'exclut pas entièrement l'existence d'une môle, surtout s'il s'agit d'une grossesse ancienne ayant dépassé le terme depuis plusieurs mois.

Un point essentiel nous reste encore à envisager : « l'utilité de la réaction dans le traitement de la môle et du chorio-épithéliome ». On sait, en effet, que 5 à 10 % des môles donnent naissance secondairement à un chorio-épithéliome. Cette tumeur a pour point de départ des vésicules ou des fragments de vésicules laissés en place après les curetages pratiqués.

Cliniquement il était très difficile jusqu'à présent de s'en rendre compte avant que les lésions n'aient pris une certaine extension et n'aient provoqué l'apparition de symptômes suffisamment caractéristiques. De l'avis unanime, il est indispensable à l'heure actuelle de suivre l'évolution de cas de môle et notamment les suites immédiates ou éloignées des curetages au moyen des réactions biologiques, pratiquées à intervalles réguliers. La plupart des auteurs sont d'accord pour admettre que :

a) Si quinze jours après le curetage que l'on croit complet, la réaction biologique se maintient positive, il est possible que l'on se trouve vis-à-vis d'une rétention de vésicules môlaires et le curetage peut en réalité ne pas avoir été complet. Le résultat de cette analyse biologique ne permet cependant pas d'exclure, soit l'exis-

tence d'une môle perforante, soit la dégénérescence maligne, brutale, des éléments restés *in utero*. Il faut de plus pour en interpréter la signification réelle, tenir compte des limites de temps où la réaction persiste habituellement positive après évacuation de toute môle. On sait, en effet, qu'elle persiste positive trois à huit jours après l'expulsion d'une grossesse normale, et d'après certains auteurs, elle pourrait se maintenir positive dix jours, même plusieurs semaines après l'évacuation complète de môles hydatiformes, qui n'auraient présenté ultérieurement aucune transformation maligne. Cependant le plus grand nombre d'observations publiées montre la disparition de la substance active particulière, dans les quinze jours consécutifs à l'évacuation totale de l'utérus.

b) Si un ou plusieurs mois après le curettage, la réaction se maintient fortement positive, c'est qu'il persiste des vésicules molaïres proliférantes dans l'utérus, ou qu'elles ont donné naissance à un chorio-épithéliome.

c) La réapparition tardive d'une réaction positive, après une ou plusieurs réactions négatives, en dehors de toute nouvelle grossesse, indique que de minimes villosités choriales, laissées presque inévitablement au cours du curettage le plus soigné, ont donné lieu soit à une récurrence ou plus vraisemblablement à un chorio-épithéliome.

d) Une réaction qui persiste négative (mais il est indispensable de la répéter tous les mois durant six mois après la guérison supposée de la malade), est

propre à donner tous les apaisements sur l'évolution ultérieure de la môle, qu'elle coïncide ou non avec des formations kystiques au niveau des ovaires. Elle n'exclut cependant pas la possibilité d'une rétention prolongée de vésicules molaïres, ou d'un chorio-épithéliome dégénéré ou en voie de dégénérescence dans la cavité utérine ou dans la paroi même de l'utérus.

Reeb, en 1931, publie deux observations de môle hydatiforme, où la *réaction d'Aschheim et Zondek* lui fut d'un précieux secours.

Dans la première, la négativité des réactions biologiques pratiquées régulièrement lui permit de poser un pronostic favorable, dans la seconde la réaction lui confirma un diagnostic hésitant. Et Reeb montre la grande confiance qu'il faut accorder à l'examen biologique en affirmant, « grâce à la *réaction d'Aschheim et Zondek*, plus d'un utérus dont on aurait fait l'exérèse autrefois pourra être conservé ».

OBSERVATION V

M^{me} H..., âgée de 29 ans, deuxième geste, expulse le 29 juin 1930, une grande môle hydatiforme dans le service. On pratique une révision de la cavité utérine qui semble vide, puis un tamponnement intra-utérin. Six jours après l'évacuation, curettage, qui ramène encore de grands débris de caduque, mais pas de vésicules. L'examen histologique de la môle montre que la prolifération des cellules ectodermales est peu intense. L'examen des masses curettées décèle dans la caduque des cellules ectodermales en

grand nombre, mais ne pénétrant pas dans le tissu musculaire sous-jacent. Deux jours après l'évacuation de la môle, des injections d'urine de la femme avaient été faites à des souris impubères, mais toutes les souris étaient mortes après la troisième injection par suite de la trop grande toxicité des urines non diluées.

La femme quitta le service sept jours après le curetage, ne saignant plus et l'utérus étant en bonne involution. A partir du 22 juillet elle commence à envoyer des urines pendant quatre jours. A ce moment-là, la réaction fut refaite et elle fut négative chez toutes les souris. La femme fut revue quelques jours après : elle n'avait plus saigné depuis sa sortie, l'utérus était complètement involué, les organes génitaux ne présentaient aucune particularité. Une nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek* étant négative la femme ne devait plus héberger de cellules ectodermales en prolifération; un bon pronostic pouvait être posé. La femme, revue plus tard, continue à se bien porter.

OBSERVATION VI

M^{me} S..., âgée de 28 ans, 7^e geste ; dernier accouchement normal le 7 avril 1929, délivrance normale. La femme nourrit jusqu'au début de juin 1930. En mars 1930 elle avait eu ses premières règles depuis l'accouchement ; elles avaient été très fortes et durèrent longtemps ; puis, après quelques jours de rémission, elle continua à perdre en rouge pendant des semaines, sans y faire attention.

Ayant eu, au début de juin, des hémorragies plus fortes, elle se décide à sevrer et entre à la clinique le 19 juin.

A son admission, la femme est assez pâle, mais en bon état de nutrition. Bordet-Wassermann négatif, urines sans albumine; elle saigne assez abondamment mais sans avoir la moindre douleur. L'utérus est en antéflexion mobile, un peu mou, assez agrandi, beaucoup trop volumineux pour une femme qui a nourri pendant quatorze mois; l'orifice externe est légèrement béant; rien du côté des annexes. On pratique un curettage le 20 juin; dilatations aux bougies, facile; la cavité utérine est spacieuse, la curette ramène assez de muqueuse et parmi les débris un morceau de tissu assez grand, dur, ayant un aspect lardacé et semblant adhérer dans les parages de la corne droite. L'examen histologique du curettage révèle une muqueuse dont le stroma est ordématisé, les glandes peu nombreuses, en phase de repos, pas de réaction déciduale. L'aspect histologique du gros morceau qui avait été repéré lors du curettage est tout autre. Il se compose d'une étroite bande de muqueuse contenant des glandes au repos et d'une grande étendue de tissu musculaire. Entre les faisceaux musculaires on voit des cellules assez grandes, allongées, contenant un gros noyau très fortement coloré, puis des gros noyaux isolés, souvent en pycnose, des cellules géantes avec des noyaux multiples, enfin des cellules plus petites, assez pâles, contenant un et souvent deux noyaux. Ces cellules ressemblent à des cellules déciduales. Il n'y a nulle part d'hémorragie dans le tissu musculaire, ni de thrombose vasculaire, ni d'infiltration leucocytaire.

Vu l'impossibilité de poser un diagnostic ferme, l'auteur décide :

1° De faire la *réaction d'Aschheim et Zondeck* avec l'urine de la malade ;

2° De refaire d'autres coupes ;

3° De procéder à un nouveau curettage dans quelques jours.

Un lot de souris est injecté dès le lendemain et les jours suivants; après la 100^e heure, elles sont tuées.

La réaction est négative chez toutes les souris, tant macro que microscopiquement; pour l'instant, on exclut la possibilité d'un chorio-épithéliome atypique. Du nouvel examen histologique, ressort qu'il ne s'agit pas d'une invasion de cellules ectodermales dans le tissu musculaire, mais d'une réaction déciduale très exubérante du myomètre.

Enfin, le 27 juin, on procède à un nouveau curettage; la curette ne ramène qu'un petit lambeau grisâtre et nécrosé qui se compose surtout de fibrine; la cavité utérine ne présente aucune anfractuosité.

La malade, qui n'avait plus saigné notablement depuis le premier curettage, quitta le service quelques jours après le deuxième curettage, devant revenir de toute façon après six semaines, ou plutôt si elle devait recommencer à saigner. Elle revient le 17 juillet déjà, ayant saigné de nouveau depuis deux jours. L'examen ne révèle rien de particulier, la matrice est petite, l'orifice externe fermé. On pratique un nouveau curettage (le troisième), et on procède à une nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek*. La réaction biologique est franchement négative chez toutes les souris. L'examen histologique du curettage montre une muqueuse en régénération avec nécroses partielles; glandes au repos; pas de tissu musculaire. La femme revient à la clinique deux mois après, n'ayant plus saigné, entièrement guérie.

Dans cette observation la réaction biologique fut d'une importance capitale à la clinique. La négativité continuelle de la réaction permit au clinicien de temporiser toute intervention mutilatrice. En effet, l'exactitude de la réaction ne fut pas démentie, l'évolution ultérieure de la môle le démontra entièrement.

La même année, Ginglinger publie une observation de chorio-épithéliome malin de l'utérus diagnostiqué très précocement grâce à la réaction biologique d'Aschheim et Zondek.

OBSERVATION VII

M^{me} X..., âgée de 39 ans, entre dans le service avec le diagnostic de môle hydatiforme. On pratique l'évidement de l'utérus par césarienne basse, les suites sont parfaitement normales et la malade sort de l'hôpital le 15 mai, totalement guérie. On lui recommande cependant de bien observer ses pertes et de revenir se présenter dans deux mois. Le 15 juillet, la malade se présente à la consultation, disant se porter très bien. Elle a eu, du 4 au 8 juillet, des pertes analogues à ses règles ; à part cela, elle ne signale aucun trouble, aucune perte suspecte. En apparence, tout est donc normal. Malgré cela, on pratique, par principe, l'inoculation de ses urines à des souris, selon la technique d'Aschheim et Zondek.

La réaction d'Aschheim et Zondek est nettement positive.

L'examen gynécologique révèle un utérus un peu augmenté de volume, mais dur, les annexes sont normales. Au spéculum seulement, on distingue, en exprimant le museau de tanche, des glaires striées de sang qui seraient passées inaperçues si l'on n'avait été incité à les rechercher très soigneusement à la suite du résultat du test souris.

En présence de ce tableau, l'auteur émet plusieurs suppositions :

1° Il y a grossesse ;

2° Il y a des restes de môle dans la cavité utérine, ou des métastases de môle quelque part dans l'organisme ;

3° Il y a un chorio-épithéliome.

Le diagnostic s'avère très délicat.

Pour l'éventualité d'une grossesse parle l'augmentation de volume de l'utérus, mais la perte menstruelle du début de juillet et la dureté du col sont de sérieux arguments contre cette hypothèse. Les restes môleux dans la cavité utérine ne semblent pas être la cause de la positivité de la réaction, l'utérus ayant été vidé très soigneusement.

Etant donné les pertes glaireuses et sanguinolentes, l'auteur pense à un chorio-épithéliome et non à une métastase de môle.

Le 5 août, un curettage est pratiqué; macroscopiquement on ne retire que quelques débris, d'une cavité dure, mesurant 8 cm. et demi, mais l'examen histologique ne permet pas le doute, il s'agit bien d'un chorio-épithéliome.

Le 11 août : hystérectomie. A l'examen, l'utérus montre sur sa paroi antéro-latérale, non loin de l'orifice tulaire, une petite tumeur de la taille d'un pois, qui, examiné histologiquement, est reconnu être du chorio-épithéliome.

Deux mois après l'intervention chirurgicale, on pratique nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek*, et cette fois elle se montre entièrement négative. La malade est donc guérie.

Faut-il croire que le diagnostic de môle hydatiforme ou de chorio-épithéliome soit toujours facile au moyen de la réaction biologique ? En d'autres termes, une *réaction d'Aschheim et Zondek* fortement positive permet-elle de poser à coup sûr le diagnostic de môle ou chorio-épithéliome ? Nous ne le pensons pas. Si dans la grande majorité des cas, une réaction biologique positive peut nous faire penser à la possibilité d'une môle ou d'un chorio-épithéliome, il y a aussi des cas où le diagnostic est particulièrement délicat. Heureusement, ces cas sont exceptionnels. En effet, la *réaction d'Aschheim et Zondek*, par sa positivité ou négativité, traduit la présence ou non de villosités choriales vivantes dans l'organisme de la mère. Mais ces villosités existent aussi bien dans la grossesse normale que pathologique.

Dans l'observation de Girardin, rapportée plus bas, nous verrons combien peut être difficile ce diagnostic même en s'aidant de la réaction biologique.

OBSERVATION VIII

M^{me} Y..., âgée de 29 ans, nullipare. Elle entre dans le service le 15 décembre 1928, parce qu'elle a subitement eu des fortes douleurs dans le bas-ventre, accompagnées de vomissements.

Pas d'antécédents pathologiques. Dernières époques : le 21 septembre 1928 ; auparavant, les époques ont toujours été régulières. Il y a huit jours que la femme se plaint d'intenses douleurs dans le bas-ventre ; depuis trois jours elle vomit.

Examen externe. L'utérus remonte à un travers de doigt en dessous de l'ombilic. Il n'y a pas d'organe particulièrement palpable ou sensible. Les seins ne sont pas très volumineux, mais les Montgomerys sont bien marqués.

Examen interne : Le col est légèrement ramolli, assez court et fermé, paraissant se continuer dans ce qui semble l'utérus gravide. Ce dernier est mou et fluctuant. On ne sent pas de parties fœtales, ni de ballottement abdominal. Au spéculum, on constate une légère lividité du vagin sur sa paroi antérieure, à mi-hauteur et dans le plan sagittal on aperçoit une petite tumeur de la taille d'un pois, plus à droite et dans la profondeur on palpe un nodule fibreux.

Vu le retard des règles (trois mois presque) la taille de l'utérus (correspondant au cinquième mois de la grossesse) et les signes des seins, on pense à une grossesse. On fait faire une radiographie. Le résultat de la radiographie quant à la grossesse est négatif. Etant partis dans la direction d'une grossesse, vu le développement excessif de l'utérus (pas en rapport avec la date des dernières règles),

et le résultat négatif de la radiographie, on soupçonne une grossesse anormale et ceci d'autant plus que les nodules trouvés dans le vagin semblent bien vouloir être des métastases éventuelles d'une môle hydatiforme. L'ex-cision de ces nodules vaginaux, suivie d'examen histologique, démontre l'erreur de cette supposition.

Afin de serrer de plus près le diagnostic, on cherche à établir si toute la tumeur palpable est bien l'utérus, et pour cela on fait à la malade l'épreuve de l'hypophysine intraveineuse. On voit alors que le fond de la tumeur est dévié à droite et dépasse de deux travers de doigt l'ombilic. On constate par conséquent une augmentation de trois travers de doigt dans l'intervalle du 15 au 27 janvier, c'est-à-dire en 12 jours. Une autre partie de la tumeur, c'est-à-dire l'inférieure et médiane, est très bien contractée, dure, et séparée de la première par un anneau de contraction. La supérieure est molle. Une nouvelle radiographie faite dix jours après la première est toujours négative. Malgré la palpation prolongée de la tumeur, cette dernière reste molle et fluctuante. Il est encore à signaler que la femme n'a à aucun moment ressenti des mouvements de l'enfant. Vu donc l'absence des époques depuis trois mois, les signes de la grossesse reconnus au vagin et aux seins, on pratique une *réaction d'Aschheim et Zondek* qui se montre entièrement positive. L'augmentation rapide de l'utérus, la différence de contractibilité de la masse tumorale, argumentent en faveur d'une grossesse anormale et par ce fait on pose l'indication d'une laparotomie exploratrice.

Cette opération démontre qu'on se trouve, en effet, en présence d'un utérus gravide, mais de trois à quatre mois seulement, surmonté d'un kyste multiloculaire de l'ovaire droit, pédiculé et tordu.

L'observation de Guérin-Valmale et Verdeuil est également très instructive.

OBSERVATION IX

M^{me} G..., âgée de 26 ans, 2^e geste, entre à la clinique obstétricale le 17 mai 1932. Elle est enceinte de deux mois et demi et présente des pertes sanguines, des signes de toxémie et un volume utérin trop fort pour l'âge de la grossesse qu'elle indique. Cette femme a déjà eu une grossesse en 1928, interrompue à six mois, sans raison connue, par l'expulsion d'un enfant normalement conformé qui vécut quelques heures.

Au cours de la grossesse actuelle la femme fut prise, le 5 avril (un mois et demi environ après les dernières règles, qui avaient eu lieu du 20 au 22 février) de petites crises douloureuses au niveau de l'hypogastre, de vomissements répétés et de pertes sanguines qui causèrent son admission à l'hôpital. Les troubles s'amendèrent durant les premiers jours, puis se manifestèrent à nouveau. A ce moment on la transfère à la clinique obstétricale.

C'est une femme intoxiquée, avec une diurèse très réduite ; température 37°7, le pouls est à 100. Le volume utérin est nettement plus fort que ne le voudrait l'âge de la grossesse, d'après les dernières règles ; hauteur utérine : 15 cm. D'autre part, la masse utérine, que l'on sent se contracter par moment, est, dans l'intervalle des contractions, d'une mollesse anormale ; elle est fluctuante, sans résistance en aucun de ses points. L'auscultation est négative. La triade classique — pertes sanguines, signes de toxémie, volume exagéré de l'utérus — font penser natu-

rellement à une grossesse molaire; mais la certitude est impossible à obtenir et l'expectative reste de mise.

Malgré tout, les pertes de sang minimes, mais répétées, qui anémient la femme, le pouls qui regrimpe régulièrement et surtout la mollesse de l'utérus, font pencher de plus en plus le diagnostic, vers la grossesse molaire, et la ligne de conduite vers une évacuation extemporanée de l'utérus.

Le 7 juin, pose d'un faisceau de laminaires. Le lendemain, on pratique l'évacuation manuelle du contenu utérin. Après vérification soigneuse de la cavité utérine, on donne une injection intra-utérine et on fait un écouvillonnage à la gaze iodée.

Pendant huit jours la température se relève un peu, puis redevient normale jusqu'au 12 juillet. Il se produit alors une ascension lente et parallèle des deux courbes de la température ($39^{\circ}4$) et des pulsations (120). Petit suintement sanguin; état général déficient.

Le toucher montre un utérus douloureux, au milieu d'un petit bassin également douloureux.

Devant cet état de choses, il était logique de suspecter une dégénérescence chorio-épithéliale, mais bien difficile d'affirmer la réalité de cette présence.

On pratique alors *la réaction de Adèle Brouha*, avec une très petite quantité d'urine (2 cc. à peine) qui donna quarante-huit heures plus tard un résultat nettement positif, avec présence de follicules hémorragiques sans aucune congestion de l'appareil génital. Grâce à ce renseignement il fut décidé d'intervenir.

Le 23 juillet, on pratique une hystérectomie totale. La pièce opératoire montre la présence d'un utérus mou un peu augmenté de volume et qui, à la section, se trouve

contenir en pleine paroi cinq noyaux de la grosseur d'une bille à jouer ; deux d'entre eux sont en voie de nécrobiose. Ces noyaux paraissent macroscopiquement du chorio-épithéliome, diagnostic qui fut confirmé par l'examen histologique.

L'ovaire gauche était augmenté de volume et le droit portait un kyste du volume d'une grosse noisette.

Les suites furent parfaites et la malade sortit de l'hôpital le 17 septembre.

Le 7 septembre, dix jours avant son départ, on avait pratiqué, pour confirmer la guérison, une nouvelle *réaction de A. Brouha* qui resta complètement négative.

Cette observation montre une fois de plus la difficulté d'un diagnostic ferme, à l'aide des seuls signes cliniques, tant de la môle que de sa redoutable complication. En ce qui concerne le chorio-épithéliome, Guérin-Valmale et Verdeuil sont d'accord pour affirmer qu'aucun signe purement clinique ne peut permettre d'affirmer le diagnostic. Certains auteurs, avec de Rouville, conseillent de surveiller attentivement la patiente et dans le moindre doute, à la moindre hémorragie ou irrégularité menstruelle tardive, lui faire un curettage (même appuyé, dit de Rouville), suivi d'un examen histologique. Cependant la plupart des auteurs pensent que pareille pratique est inopérante et même dangereuse à cause des métastases que peut favoriser cette manœuvre instrumentale. Et puis, le curettage pratiqué, pouvons-nous affirmer qu'il n'y a pas eu des places échappées à notre curette, ou, persistance dans la muqueuse des restes vésiculaires, syncytiaux ou

choriaux ? Par le curettage nous ne vérifions pas le muscle utérin et ne savons pas s'il ne s'y trouve pas déjà des proliférations qui ont trouvé leur chemin dans la profondeur.

A l'heure actuelle, nous pouvons affirmer que grâce aux réactions biologiques et plus particulièrement à la *réaction de Adèle Brouha-Friedmann*, qui met dans nos mains un précieux moyen d'investigations, le problème fut éclairé.

Guérin-Valmale et Verdeuil, Girardin, estiment que la *réaction de Brouha-Friedmann* est indiquée systématiquement dans tous les cas de grossesse molaire. Elle devra être renouvelée de mois en mois durant six mois à partir de la guérison apparente de la malade. Ces auteurs arrivent aux mêmes conclusions que la plupart d'autres : « Si la réaction reste positive après l'expulsion d'une môle, et à plus forte raison, si elle s'accroît, nous devons conclure à une greffe chorio-épithéliomateuse et l'hystérectomie sera formellement indiquée. Disparaît-elle, au contraire, normalement et sans retour, nous pouvons croire à l'intégrité de l'utérus et même de tout l'organisme à l'égard des éléments néoplasiques ecto-placentaires. »

La même année, deux nouvelles publications viennent renforcer la confiance qu'on avait mise dans les réactions biologiques pour le diagnostic et pronostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. Nous les reproduisons, étant très intéressantes et instructives.

OBSERVATION X

M^{me} C..., âgée de 48 ans, qui a toujours eu une excellente santé, est venue consulter pour des troubles qu'elle attribue à la ménopause. Ses règles, qui ont toujours été régulières et même plus abondantes sur les derniers temps, ne sont plus apparues depuis quatre mois environ. Elle accuse, depuis cette époque, des bouffées de chaleur, des céphalées, un embonpoint plus marqué, et une constipation opiniâtre, qui lui cause, dit-elle, de très fréquentes nausées. Elle se plaint en outre d'abondantes pertes blanches et de lourdeur dans le bas-ventre.

Dans ses antécédents, rien d'anormal ; quatre grossesses ont été menées à terme dans de bonnes conditions dont les accouchements furent normaux. L'examen de cette malade est rendu pénible et difficile par l'épaisseur de sa paroi abdominale. Toutefois, la percussion délimite fort nettement une zone de matité à convexité supérieure, remontant à 22 cm. au-dessus du pubis, ayant l'allure d'un utérus gravide. Au toucher, on trouve un gros col en éteignoir, très ramolli, et au-delà un utérus globuleux, mais de consistance très molle.

On porte le diagnostic de grossesse qui est loin de satisfaire la malade. Vingt jours après, la malade a une forte hémorragie, elle se trouve en plein travail. Cette personne avait, depuis une huitaine de jours, des suintements sanguins irréguliers, qui n'ont fait qu'augmenter. Elle expulse quelques heures après une superbe môle. Une révision de la cavité utérine et un curettage très prudent sont faits immédiatement.

Suites très simples, apyrétiques. La malade se lève le

douzième jour, ne saignant plus du tout, mais son utérus paraissant toutefois légèrement subinvolué. On lui recommande de venir se faire consulter à la moindre perte de sang.

Cinq semaines après l'expulsion de la môle, on revoit la malade, car elle présente des pertes de sang depuis vingt-quatre heures. Au toucher, l'utérus est toujours un peu gros, plutôt mou ; il est très difficile d'arriver à percevoir nettement quelque chose à travers les culs de sac latéraux. On a toutefois l'impression de sentir à gauche une masse kystique.

Une *réaction de Friedmann-A. Brouha* est pratiquée : celle-ci se montre fortement positive.

Etant donné les antécédents de la malade, on pose formellement l'indication d'hystérectomie. Celle-ci a lieu quelques jours après. L'examen de la pièce opératoire confirme le diagnostic de chorio-épithéliome. En effet, on trouve dans un angle de la cavité utérine une petite tumeur du volume d'un grain de maïs.

Cette malade, qui a été suivie par la suite, est actuellement complètement remise.

OBSERVATION XI

M^{me} B..., âgée de 30 ans, entre à la Charité le 30 mars 1931, à la suite d'hémorragies utérines quotidiennes. La malade a eu trois enfants qui sont bien portants, et n'a jamais eu de fausses-couches. Depuis sa dernière grossesse, il y a sept ans, elle se portait très bien, était normalement réglée, lorsque, à partir du 14 janvier 1931, elle s'est mise à perdre d'une façon quotidienne, du sang rouge,

pendant que son ventre augmentait progressivement de volume. A l'entrée, le 30 mars, la malade est pâle, mais elle a conservé un assez bon état général. Elle ne présente aucun signe subjectif de grossesse. L'examen de l'abdomen montre un utérus volumineux, régulier, dont le fond remonte à l'ombilic, et, prolongeant les cornes, on palpe deux masses symétriques, du volume d'une mandarine. Le toucher vaginal révèle que le col est ramolli, mais fermé.

En présence de ces signes on fait le diagnostic de grossesse menacée d'interruption dans un utérus fibromateux avec deux fibromes pédiculés au niveau des cornes. Dans la nuit qui suit son entrée, la malade expulse une môle hydatiforme à petits grains. Les tumeurs perçues au niveau des cornes sont en réalité des kystes lutéiniques des ovaires.

Le lendemain matin, on pratique un curage suivi d'un curetage à la grosse curette pour faire l'ablation complète de la caduque.

Le 8 avril, la malade quitte le service, les suites sont parfaites. L'examen pratiqué à ce jour montre un utérus paraissant normal, en bonne voie d'involution. Nettement séparé de celui-ci et haut situé dans les fosses iliaques, on perçoit toujours deux masses comme le poing : les kystes des ovaires.

On conseille à la malade de revenir tous les mois se faire visiter.

Le 30 avril : elle revient ; depuis une semaine elle perd du sang rouge. Au toucher, on sent un utérus encore gros dont le col est entr'ouvert. Le volume des kystes n'a pas changé, peut-être le gauche serait-il légèrement plus gros.

Le 20 mai : la malade revient à la consultation. Elle présente un assez bon état général ; après un retour de

règles à peu près normal à la fin du mois d'avril, elle a continué à perdre. Aussitôt on pratique une biopsie intra-utérine qui ne révèle aucun signe de chorio-épithéliome. L'examen abdominal montre un utérus encore gros et un peu douloureux. Le kyste droit a diminué de volume, mais est encore perceptible, le gauche est toujours aussi volumineux.

Le même jour, on pratique avec les urines de la malade une réaction *d'Aschheim et Zondek* qui se montrera nettement positive. La femme continue à perdre, mais ce n'est que le 10 juin, à la suite d'une hémorragie qui a duré toute la nuit, que la malade revient. Elle est admise dans le service. Etat général très touché, femme très affaiblie. Téguments et muqueuses décolorées. Pouls à 110, la tension artérielle 12-8. L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 2.235.000 sans déformation globulaire.

Globules blancs : 9.400.

Taux de l'hémoglobine : 10 ; valeur globulaire : 0,25.

La température est à 37°8.

Le 12 juin, on pratique une transfusion de 90 cc. de sang.

Le 16 juin, la malade a beaucoup perdu toute la nuit. Au matin elle est très pâle et très affaiblie. Nouvelle transfusion de 350 cc. de sang. Le jour même, on pratique l'hystérectomie, sous anesthésie générale à l'éther. La pièce opératoire examinée sur le champ montre seulement des lésions du fond, ce qui permet de ne pas totaliser. L'utérus légèrement augmenté de volume présente dans la corne droite une tumeur grosse comme une noix, bourgeonnante et sessile. Les ovaires sont kystiques, du volume d'un œuf de poule.

L'examen histologique de la tumeur montre qu'il s'agit d'un chorio-épithéliome typique, avec des plages caractéristiques des cellules plasmodiales. Au niveau de la base d'implantation de la tumeur, les cellules néoplasiques pénètrent dans la paroi et on en voit dans un certain nombre de capillaires.

Le 3 juillet : l'anémie est toujours très marquée :

Globules rouges : 2.318.000.

Globules blancs : 9.300.

Hémoglobine : 45.

Hématies de tailles inégales.

Le 4 juillet, la température monte à 38° ; on redoute une phlébite.

Le 6 juillet : la température est à 38°, le pouls à 120.

Le 8 juillet : la menace de phlébite est confirmée, elle siège au membre inférieur gauche.

Le 16 juillet : une nouvelle *réaction d'Aschheim et Zondek* est pratiquée qui, cette fois-ci, se montre entièrement négative.

Le 29 juillet : l'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.534.000.

Globules blancs : 11.200.

Hémoglobine : 45.

La malade quitte la Charité le 15 août 1931.

Le 8 octobre elle revient à la consultation. Une *réaction Brouha-Hinglais-Simonnet* est pratiquée, dont le résultat persiste, toujours négatif.

Revue un an plus tard, la malade allait tout à fait bien, et tout semble confirmer le pronostic favorable qu'on avait porté à la suite des dernières réactions négatives.

En 1934 plusieurs observations de môle furent publiées. Nous citerons uniquement celle publiée par Fulconis, particulièrement instructive, où l'apparition d'un chorio-épithéliome fut extrêmement rapide. Grâce aux réactions biologiques, cette redoutable complication fut dépistée à son début, ce qui permit de poser formellement l'indication d'hystérectomie. L'examen histologique de la pièce opératoire confirma le diagnostic. C'est ainsi que l'évolution aigüe et maligne du chorio-épithéliome vers l'envahissement, la perforation du tissu musculaire utérin et la généralisation furent enrayées par l'acte opératoire.

OBSERVATION XII

M^{me} M..., âgée de 34 ans, vient consulter le 26 mai 1933 pour des suites d'avortement anormalement hémorragiques. Aucun antécédent digne d'être noté. Dernier accouchement, normal, il y a six mois. Elle ne signale aucune fausse-couche, non plus que la moindre anomalie de sa vie génitale.

La grossesse qui vient de s'interrompre après un retard de trois mois, a été toutefois marquée par des violents vomissements. Il y a sept jours, après avoir perdu une abondante quantité de sang, la malade a expulsé spontanément un fœtus bien conformé et un placenta qui paraissait complet. L'hémorragie et les vomissements ont persisté.

Lorsqu'on examine la malade, on constate qu'elle est très pâle ; non seulement les téguments, mais les mu-

queuses sont décolorées. Le pouls est rapide et faiblement frappé. Température à 38°, adynamie extrême.

L'abdomen au palper est tendu. L'utérus très volumineux ; son fonds avoisine l'ombilic, sa consistance est ligneuse ; au toucher le col est ramolli et entr'ouvert. On envisage alors l'hypothèse d'une grossesse gémellaire dans un utérus fibromateux avec l'expulsion d'un de deux œufs ou encore une grossesse molaire continuant d'évoluer, après avortement d'un œuf normal. On pratique alors une *réaction de Friedmann-A. Brouha* qui se montre fortement positive. Les ovaires de l'animal sont recouverts de nombreux follicules hémorragiques.

Dans les jours qui suivent, les vomissements revêtent un caractère de réelle gravité, l'intolérance gastrique est absolue ; les hémorragies persistent, copieuses. On décide alors l'évacuation de l'utérus par un curage digital qui ramène une môle hydatiforme de 500 grammes environ. On termine par un curettage prudent. Les suites sont excellentes, l'écoulement sanglant diminue progressivement pour disparaître en quelques jours.

La malade reprend ses occupations lorsque, vingt jours après l'intervention, une perte de sang apparaît, qui se répète en augmentant d'intensité pour devenir rapidement inquiétante. L'état général s'altère ; l'utérus, qui avait évolué normalement après le curettage, a maintenant augmenté de volume : il est mou, flanqué de deux grosses masses annexielles. L'orifice cervical est béant. Le toucher provoque une importante hémorragie. L'hystérectomie est alors décidée ; on procède à l'exérèse subtotale de l'organe ainsi qu'à celle des ovaires qui offrent un aspect nettement polykystiques. Les suites opératoires sont normales, et la malade quitte la clinique au dixième jour.

La pièce examinée macroscopiquement montre, insérée sur le fond de l'utérus, une tumeur bosselée, du volume d'une noix ayant envahi la paroi musculaire jusqu'au voisinage de la séreuse péritonéale. Les coupes anatomo-pathologiques confirment le diagnostic de chorio-épithéliome malin. Le processus d'infiltration anarchique des cellules syncytiales avaient en un point gagné toute l'épaisseur du muscle utérin. Les vaisseaux révélaient des signes évidents d'effraction.

Une nouvelle *réaction de Friedmann-A. Brouha*, pratiquée trois semaines après l'intervention, se montre entièrement négative. Sept mois après l'opération, cette femme offre une excellente santé.

La *réaction de Brouha* se maintient toujours négative.

ETUDE QUANTITATIVE DES HORMONES PRE-HYPOPHYSAIRES DANS LES HUMEURS DE LA FEMME ENCEINTE

Le diagnostic biologique de la grossesse, tel qu'il est appliqué dans la pratique courante, est une réaction d'ordre qualitatif : elle ne peut apporter au clinicien que deux types de réponse : « il y a grossesse » ou « il n'y a pas grossesse ». Ce renseignement, malgré sa grande valeur reste incomplet. Il apporte la même réponse positive en présence d'une môle, ou d'un chorio-épithéliome, ou d'une grossesse normale en évolution, ou la même réponse négative en l'absence de grossesse ou dans certaines grossesses interrompues.

La réponse du laboratoire, excellente lorsqu'il s'agit seulement de poser un diagnostic précoce, est donc incomplète en regard de la variété des diagnostics différentiels qui s'offrent au clinicien dans la pathologie gravidique. Une discrimination était donc nécessaire.

Dès le début de leurs travaux les expérimentateurs avaient été frappés par l'intensité de la réaction dans les cas de môle et de chorio-épithéliome.

Zondek et Aschheim avaient décrit dans ce but une

première méthode dont le réactif était la souris femelle impubère. Ils avaient posé le principe d'une réaction quantitative basée sur la détermination de la concentration du prolane dans l'urine gravidique. Pour ces auteurs, l'unité souris correspond à la quantité minima d'urine, capable de provoquer au niveau de l'ovaire les réactions caractéristiques : follicules hémorragiques ou faux corps jaunes. C'est ainsi que Zondek opérant sur la souris femelle impubère à laquelle il pratiqua six injections consécutives d'urine diluée, affirme que dans la grossesse normale la concentration varie entre 5.000 à 6.000 unités souris. S'il s'agit d'une urine renfermant 50.000 unités souris par litre, il faut soupçonner une altération du placenta. Le diagnostic de môle ou de chorio-épithéliome devient d'autant plus probable que le taux d'hormone s'élève davantage au-dessus de 100.000 U. S. Il serait assuré par 200.000 U. S. par litre. Par conséquent, dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome, la concentration hormonale est dix à vingt fois plus élevée, pouvant, malgré tout, osciller dans des limites assez larges : 50.000 à 200.000 U. S. par litre.

De son côté, Erhahrdt obtient la réaction chez la souris avec 1/80 à 1/100 cc. d'urine, divisée en plusieurs doses injectées à la souris impubère. En cas de môle ou chorio-épithéliome, conclut cet auteur, la concentration des urines en prolane II serait dix fois plus forte qu'au cours de la grossesse normale. Mais cette méthode, employant comme animal réactif la souris femelle impubère présente des grandes difficultés : l'appréciation sur l'ovaire de la souris, de la réaction

minimum est très délicate. L'emploi de ces dosages oblige à des précisions concernant l'animal employé et l'unité biologique choisie.

C'est ainsi que MM. H. et M. Hinglais, Brouha, ont décrit par la suite une nouvelle méthode, fondée sur l'emploi du souriceau mâle impubère.

L'unité souris mâle — pour ces auteurs — est la plus petite quantité d'hormone qui, chez un mâle de trois à quatre semaines, recevant une injection par jour, fait monter en dix jours, le poids des vésicules séminales à dix milligrammes (unité Hinglais-Brouha).

La souris mâle de Hinglais et Bouha présente d'incontestables avantages sous le rapport de la précision, mais le dosage sur le souriceau oblige à des manipulations un peu plus délicates, en plus le résultat du dosage n'est connu qu'au bout de dix jours, ce qui en pratique est beaucoup trop long.

En 1931, l'apparition de la réaction de Friedmann-A. Brouha est venue simplifier la question. La lecture du test devient beaucoup plus facile à faire sur l'ovaire de la lapine, cette lecture étant macroscopique.

Les travaux de M. le professeur Brindeau, H. et M. Hinglais ont définitivement éclairci cette question.

M. le professeur Brindeau, H. et M. Hinglais ont proposé pour le dosage de la gravidine l'unité lapin (U. L. Brindeau) qui est d'une grande commodité : elle correspond à la plus petite dose d'hormone qui, en une seule injection intraveineuse, chez une lapine de 2 kgr.,

fait apparaître en quarante-huit heures, au moins un point hémorragique sur l'un au moins de deux ovaires.

En ce qui concerne l'humeur — urine ou sang — sur laquelle doit porter le dosage, M. le professeur Brindeau et Hinglais établissent d'une façon définitive l'importance du sérum. Ils concluent que :

« La concentration hormonique est sensiblement la même dans le sérum sanguin que dans l'urine de concentration normale. La concentration hormonique est plus constante dans le sérum sanguin que dans l'urine. Le sang peut donc être prélevé sans précautions spéciales à n'importe quelle heure du jour. »

Ces auteurs, qui ont fait des recherches minutieuses sur les éliminations hormonales, non seulement dans la grossesse pathologique, mais encore dans la grossesse normale, apportent les chiffres suivants :

Etude du sérum sanguin chez les femmes enceintes normales

<i>Grossesse au début :</i>	Unités lapin
	—
Cinq jours de retard de règles.....	2.000
Dix jours de retard de règles.....	3.333
Treize jours de retard de règles.....	2.000
	—
Moyenne :	2.666

Grossesse de deux mois environ :

1 ^{er} cas.....	2.000	} Moyenne : 2.600
2 ^e cas.....	2.000	
3 ^e cas.....	2.500	
4 ^e cas.....	3.333	
5 ^e cas.....	2.000	
6 ^e cas.....	2.000	
7 ^e cas.....	4.333	

Grossesse de six mois à sept mois :

1 ^{er} cas.....	2.000	} Moyenne : 2.333
2 ^e cas.....	1.333	
3 ^e cas.....	4.333	
4 ^e cas.....	2.000	
5 ^e cas.....	2.000	

Grossesse au voisinage du terme :

1 ^{er} cas.....	2.000	} Moyenne : 1.666
2 ^e cas.....	2.000	
3 ^e cas.....	1.000	

Considérant non pas les résultats moyens, mais le détail de ces chiffres, on constate que, quel que soit l'âge de la grossesse (et surtout à son début), les chiffres oscillent entre des limites inférieures et supérieures assez bien définies : minimum trouvé : 1.000 U. L. B. ; maximum trouvé : 4.333 U. L. B.

Pour mieux faire ressortir l'importance de cette nouvelle méthode quantitative, M. le professeur Brindeau

publie les chiffres trouvés dans six cas de môle hydatiforme et qui sont franchement supérieurs à ceux trouvés dans la grossesse normale. Voici ces observations :

- 1° M^{me} Ba... avant l'expulsion de la môle. Titre du sérum : 100.000 U. L. B. (méthode Zondek, 460.000 U. S.).
- 2° M^{me} Ca... avant l'expulsion de la môle. Titre sérum : 50.000 U. L. B. (méthode Zondek : 333.000 U. S.).
- 3° M^{me} C... avant l'expulsion de la môle. Titre sérum : 62.000 U. L. B. (méthode Zondek : 333.000 U. S.).
- 4° M^{me} Un... avant l'expulsion de la môle. Titre sérum : 100.000 U. L. B. au minimum (méthode Zondek : 999.000 U. S.).
- 5° M^{me} S..., avant l'expulsion de la môle. Titre sérum : 50.000 U. L. B.
- 6° M^{me} De... douze heures après l'expulsion. Titre sérum : 20.000 U. L. B.

Les résultats sont éloquents, le doute ne peut plus exister, entre une grossesse normale et une grossesse compliquée d'une môle ou chorio-épithéliome. L'importance de la réaction quantitative s'avère d'une utilité capitale, d'autant plus que la réaction donne son résultat en quarante-huit heures. Ils sont allés plus loin encore et ils ont montré, à la suite des recherches suivies, que l'hormone gravidique disparaît, en général, beaucoup plus lentement des humeurs de la femme, après la mort d'un œuf resté *in utero*, qu'après l'expulsion normale du fœtus à terme.

« La persistance de la sécrétion hormonale, — disent

ces auteurs, — qui peut durer plusieurs semaines et parfois plusieurs mois, est en rapport avec l'existence des villosités placentaires encore actives, longtemps parfois après la mort du fœtus » (sept mois dans un cas de M. le professeur Brindeau et Hinglais).

En effet, la présence dans les urines de l'hormone spécifique de la grossesse, — recherchée qualitativement — n'est pas forcément le témoin de la vie du fœtus, mais le témoin de la vie du placenta (M. le professeur Brindeau). Nous reproduisons quelques chiffres publiés par ces auteurs, et qui éclairent suffisamment sur la quantité d'hormones éliminée en cas de mort du fœtus.

- 1° M^{me} B..., immédiatement après expulsion d'un œuf de deux mois mort depuis huit jours. Titre: 54 U.L.B. (400 U. S. Zondek).
- 2° M^{me} B... Grossesse extra-utérine rompue avant intervention. Titre 53 U. L. B.
- 3° M^{me} Bo... Œuf mort depuis quelques jours; au moment du prélèvement. Titre : 500 U. L. B.
- 4° M^{me} Ch. Œuf mort depuis quinze jours environ. Titre: 106 U. L. B.
- 5° M^{me} Ma... quelques jours avant l'expulsion d'un œuf mort. Titre : 280-500 U. L. B.
- 6° M^{me} Fr... Quelques jours avant l'expulsion d'un œuf mort. Titre : 80 U. L. B.
- 7° M^{me} De... Œuf mort depuis 15 jours environ. Titre 500 U. L. B.

Si nous examinons tous ces chiffres, nous constatons

que, là où la réaction purement qualitative actuellement appliquée au diagnostic de la grossesse apportait une simple réponse positive ou négative sans autre précision, le titrage de l'hormone dans le sérum permet de poser un diagnostic différentiel assez précis et qui, dans certaines circonstances, est d'un intérêt capital.

Etant basés sur ce principe, M. le professeur Brindeau et Hinglais établissent une échelle de concentration hormonale divisée en trois zones, et allant de 0 à 100.000 U. L. B.

Une première zone, allant de 0 à 500 U. L. environ, qui est la zone du fœtus mort, ou certain, ou probable.

Une seconde zone allant de 1.000 U. L. à 4.500 U. L. environ et qui est la zone de la grossesse biologiquement normale.

Une troisième zone, allant de 30.000 U. L. à 100.000 U. L. et davantage, et qui est la zone de la dégénérescence molaire ou de ses complications.

Or, tous les dosages pratiqués par ces auteurs, soit au cours de grossesse parfaitement normale, soit en présence de fœtus mort confirmé, soit en présence de môle, ont donné des chiffres inscrits dans une de ces trois zones.

Si l'on considère l'échelle de trois zones de M. le professeur Brindeau et Hinglais, on observe que les zones ne sont pas en contiguïté immédiate mais laissent place à des régions intermédiaires plus ou moins importantes. Car, en effet, il n'y a pas en biologie de circonstances nettement tranchées. Il n'y a pas entre « l'état normal » et « l'état pathologique » un passage brusque. On doit

admettre logiquement, avec M. le professeur Brindeau et Hinglais, que ces régions rarement mises en cours, sont des zones de passage, correspondant à certaines circonstances pathologiques plus ou moins définies qui marquent la transition entre l'état parfaitement normal et la franche anomalie.

Les observations que nous publions et dont la première nous est personnelle, montrent bien tout l'intérêt que l'on pourrait tirer de cette nouvelle et intéressante méthode.

OBSERVATION I
(Personnelle)

M^{me} Po....., âgée de 40 ans, entre à Lariboisière dans le service de M. le docteur Devraigne, le 23 juillet 1933.

Antécédents : 14^e geste. La femme a huit enfants vivants bien portants. Trois enfants sont morts : le premier à la suite d'une opération à la gorge, le deuxième d'une rougeole, le troisième à la suite d'un purpura survenu à l'âge d'un mois. Dans ses antécédents on trouve deux avortements de cause inconnue. Enfin, pour les quatorze grossesses, le même procréateur. Les treize grossesses précédentes ont été très bien supportées, cependant, la femme précise qu'au début de chacune d'elles, elle présentait quelques vomissements et un léger pyalisme. Mais ces troubles étaient légers, temporaires et n'empêchaient pas la femme de vaquer à ses occupations.

Grossesse actuelle (14^e). La femme a présenté ses dernières règles le 15 mai 1933. La grossesse évolue normalement jusqu'au début du mois de juillet 1933, où apparaissent trois symptômes anormaux.

1° Des petites pertes de sang, rougeâtres ou brunâtres, peu abondantes, mais revenant à peu près tous les jours.

2° Un ptyalisme considérable.

3° Des vomissements alimentaires, puis bilieux, salivaires, prenant rapidement le type de vomissements incoercibles.

C'est pour cet ensemble des symptômes que la malade est hospitalisée à la Maternité de Lariboisière, dans le service de M. le docteur Devraigne, le 23 juillet 1933.

Examen à l'entrée : On se trouve en présence d'une femme intoxiquée, avec facies pâle, température à 37°8, pouls à 110, amaigrissement intense. L'examen des organes génitaux montre un utérus qui fait deux mois environ et qui est par conséquent en concordance avec la date présumée des règles. Cet examen absolument indolore ne révèle rien du côté des ovaires.

Dans les jours suivant son entrée à la Maternité, la femme continue à présenter des vomissements très fréquents à type incoercible, en même temps un ptyalisme si considérable qu'elle remplissait plusieurs cuvettes dans la journée.

Un examen des urines pratiquée à ce moment-là décèle la présence d'albumine mais en petite quantité.

La malade insiste sur les symptômes véritablement anormaux qu'elle présente et qu'elle n'a jamais présenté au cours de ses treize grossesses précédentes.

Dès l'arrivée dans le service on soulève le diagnostic possible de môle hydatiforme, cependant on institue un traitement médical. Celui-ci consistait dans l'administration quotidienne de deux injections sous-cutanées de Genatropine en même temps qu'on donnait par voie buc-

cale 15 centigrammes de Gardenal. Malheureusement le Gardenal est rejeté par les vomissements qui deviennent de plus en plus fréquents, si bien que dès le troisième jour on interrompte toute thérapeutique buccale. Tout en continuant les injections de Genatropine on institue un traitement par voie rectale consistant en deux suppositoires de Gardenal de 10 centigrammes chacun, et de deux lavements de 3 grammes de chloral. Ce traitement est régulièrement suivi pendant douze jours. A la suite de cette thérapeutique, le ptyalisme diminue un peu, les vomissements persistent, l'état général s'aggrave, le pouls est cependant un peu moins rapide qu'au début, battant entre 90-100 pulsations à la minute.

Les pertes sanguines qui ont été observées au cours des trois premiers jours disparaissent par le repos. L'utérus est toujours de volume normal, quant à l'âge de la grossesse. On ne sent rien du côté des ovaires.

Cependant, devant la persistance des troubles, l'hypothèse d'une môle hydatiforme se précise et pour vérifier ce diagnostic on essaie de faire pratiquer la réaction biologique de la grossesse au point de vue quantitatif. Cet examen biologique est fait par M. le docteur Laurent Gérard, à l'aide des urines de la malade.

La première réponse arrive le 5 août 1933. La réaction faite sur la lapine, — *méthode Friedmann-A. Brouha*, — montre plus de 20.000 U. L. par litre d'urine. Le 5 août nouveau prélèvement d'urine et le nouveau dosage montre plus de 50.000 U. L. par litre d'urine.

Enfin, le 6 août, un peu avant l'intervention, des urines de la malade sont envoyées au laboratoire en vue d'une nouvelle réaction biologique. Le résultat du dosage, connu quelques jours après, devait montrer plus de

100.000 U. L. par litre. Devant le chiffre minimum de 20.000 unités lapin, M. le docteur Ravina décide d'interrompre immédiatement la grossesse.

Le 6 août, pose de laminaire, sans aucun incident.

Le 7 août, sous anesthésie, après dilatation aux bougies, on pratique un curettage qui ramène un œuf molaire (môle creuse non embryonnée avec un rudiment de cordon).

L'amélioration est immédiate, la femme ne vomit plus, le ptyalisme diminue rapidement, persistant pendant deux ou trois jours, mais en régression rapide.

La femme sort le 16 août et par précaution on prélève avant son départ, du sang et des urines qui sont envoyés au Docteur Laurent Gérard. La réaction biologique faite sur la lapine (*Friedmann-A. Brouha*) et sur le souriceau m le (*Brouha, Hinglais et Simonnet*) se montre négative. Dosage correspondant pour la lapine à moins de 100 U. L. par litre.

Le 6 septembre 1933, la femme présente deux ou trois petites pertes sanguines, ce qui se renouvelle le 7 septembre et puis disparaissent. Retour de couches le 28 septembre 1933. Les règles persistent pendant sept jours, mais très abondantes les deux premiers.

Trois semaines plus tard, le 21 octobre 1933, la femme se présente à la consultation. L'examen génital montre : utérus en bonne position, de volume normal, un peu de métrite de la lèvre postérieure du col, rien de particulier du côté des ovaires.

Les règles suivantes viennent du 24 au 28 octobre. Elles sont moins abondantes que les précédentes. L'état général de la femme est très satisfaisant. Au cours du mois de novembre, la femme perd un peu de sang à deux ou trois

reprises et vient consulter avant la date normale d'apparition des règles.

Devant ces petites métrorragies et dans la crainte d'un chorio-épithéliome, on refait une réaction biologique de la gestation qui, comme les précédentes, est faite sur la lapine et sur la souris mâle.

Cette réaction se montre négative (dosage correspondant sur la lapine à moins de 100 U. L. par litre d'urine).

En présence de ce résultat on pose un pronostic favorable, que l'évolution ultérieure de la malade n'a pas démentie.

Les règles du mois de novembre 1933 viennent normalement. Depuis, la femme n'a plus présenté aucun symptôme anormal.

Dans cette observation, le diagnostic de môle hydatiforme fut grandement facilité par la réaction biologique quantitative. Malgré l'ensemble de symptômes présentés par la malade, le diagnostic était encore hésitant. Pour la possibilité d'une môle plaident l'état de toxémie de la malade, les vomissements, le pyalisme, les hémorragies peu abondantes mais répétées. Cependant, l'examen local montrait un utérus en parfaite concordance avec la date présumée des règles, ferme, rien du côté des ovaires. En effet, les kystes lutéo-folliculaires on ne les rencontre que dans la moitié des cas.

La réaction biologique quantitative pratiquée avec les urines de la malade apporte un premier résultat de 20.000 U. L. B.

La concentration hormonale n'est pas considérable, mais suffisante pour décider M. le docteur Ravina d'in-

tervenir. Les deux dosages suivants devaient apporter successivement des résultats bien plus éloquents de 50.000 U. L. B. et plus de 100.000 U. L. B.

Verdeuil, Plasse et Picaud rapportent dans le *Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie* 1934, le cas d'une femme où le tableau clinique ne permettait pas de poser un diagnostic ferme. Une réaction biologique quantitative fut pratiquée. Elle indiqua une concentration hormonale de plus de 50.000 U. L. B. Les auteurs jugèrent ce résultat comme pathognomonique de la môle hydatiforme et décidèrent l'intervention. Ils provoquèrent le travail médicalement — par des injections d'hypophyse — qui aboutit en effet à l'expulsion d'une môle en voie de dégénérescence.

Dans le même bulletin, Vayssière, Chosson et Donnet relatent un cas encore plus intéressant.

Une femme présente des signes cliniques plaidant en faveur d'une môle hydatiforme, mais qui n'existe pas en réalité. Le dosage des hormone préhypophysaires pratiqué à plusieurs reprises indique successivement 400 U. L. B., puis 208 U. L. B., enfin 166 U. L. B. L'hypothèse d'une môle — grâce aux réactions biologiques quantitatives — est complètement écartée. A partir d'un certain moment les réactions se montrent négatives, moins de 100 U. L. B. par litre d'urine. Ils concluent, en effet, à une grossesse arrêtée dans son évolution, avec mort fœtale. Une laparotomie exploratrice est pratiquée, qui montre l'existence d'une grossesse extra-utérine droite, de variété ampullaire.

Siegmund cite le cas d'une malade âgée de 36 ans, à

laquelle on a enlevé antérieurement une môle hydatiforme. Au bout de huit semaines la femme présente de nouvelles hémorragies en même temps que par le toucher combiné au palper on perçoit une tumeur annexielle. L'examen histologique des débris ramenés par le curettage se montre entièrement négatif. On décide de pratiquer une réaction biologique quantitative qui montre la présence dans les urines de 120.000 U. S. d'hormone préhypophysaires.

Devant ce résultat, l'hystérectomie fut décidée. En effet, il s'agissait d'un chorio-épithéliome. Le liquide retiré des kystes constituant la tumeur chorio-épithéliomateuse est injecté à la souris. Il renferme 500.000 U. S. par litre.

Nous voyons par cet exemple que le liquide trouvé dans les vésicules molaïres renferme des quantités considérables d'hormone préhypophysaire.

Purge, Kese et Coja, à la suite d'une communication à la Société de Biologie de Cluj (Roumanie) apportent des chiffres encore plus élevés.

Ils trouvent dans le liquide vésiculaire 3.333.000 U. S. d'hormone de maturation et 1.428.000 U. S. d'hormone de luténisation.

Enfin, Ehrhardt communique le cas d'une femme de 27 ans, 3^e geste, qui présente des signes faisant penser à une môle hydatiforme. La réaction biologique montre la présence de 120.000 U. S. d'hormone préhypophysaire par litre d'urine. Après l'élimination de la môle, la proportion d'hormone diminue rapidement mais c'est seu-

lement dans la huitième semaine que les réactions II et III disparaissent.

La réaction quantitative, à la suite des observations citées, se montre d'une importance considérable. Grâce à elle, nous pouvons, à l'heure actuelle, poser en quarante-huit heures un diagnostic précis. Elle nous montre que dans la môle hydatiforme, le taux de la gonado-stimuline dans les urines peut être 10, 20, 50, parfois même 100 fois plus élevé dans cette maladie de l'œuf que dans la grossesse normale. Il est vrai que dans certaines circonstances — et notre observation, personnelle en est un exemple — le taux de gonado-stimuline peut ne pas être très élevé, surtout au commencement. Il y a aussi des cas de môle hydatiforme où le taux hormonal est si abaissé que la réaction devient négative ; ces cas sont exceptionnels. Dans la grande majorité des cas la réaction est fortement positive après dilution des urines ou après injection d'une quantité minime d'urine.

Mais si dans la môle hydatiforme la réaction est toujours positive et même fortement positive, il faut savoir qu'il peut exister des cas de grossesse parfaitement normale où le taux de gonado-stimuline soit anormalement élevé. Ces grossesses sont fort rarissimes, et nous croyons que les deux observations que nous rapportons et qui ont été publiées par Reeb, Nerson et Rlein dans le *Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie* de Strasbourg 1934 sont uniques dans la littérature médicale.

OBSERVATION II

Nullipare de 26 ans : les dernières règles datent de trois mois. L'utérus correspond comme volume à une grossesse de 4 à 5 mois, sa consistance est molle, même kystique, alternant avec des contractions passagères; col long, fermé. Pertes de sang plus ou moins fortes depuis des semaines, observées à la clinique pendant vingt jours. La présence d'un fœtus ne peut être décelée ni par l'examen clinique, ni par deux radiographies à huit jours d'intervalle. Pas d'albumine dans les urines ; à part l'anémie, pas de symptômes toxiques. La réaction biologique quantitative est faite sur une lapine de 1.600 gr. ; au total on injecta 1,50 cc. d'urine du matin par voie sous-cutanée fractionnée en six injections de 1/4 de cc. au cours de trois jours ; la lapine est sacrifiée 70 heures après la première injection. La réaction est fortement positive sur les deux ovaires ; 6 à 7 follicules hémorragiques et quelques corps jaunes atypiques dans chaque ovaire.

L'évacuation de l'utérus semble indiquée par le fait des hémorragies répétées, ne cessant ni par le traitement, ni par le repos au lit et par la présomption d'une grossesse molaire basée sur les symptômes cliniques et sur la réaction hormonale quantitative, fortement positive.

L'utérus est évacué par hystérectomie vaginale avec rachi-anesthésie ; l'œuf hydramniotique contient un fœtus vivant de 14 à 15 cm., le placenta est d'aspect normal, sans dégénérescence molaire des villosités.

OBSERVATION III

Grande multiparè de 41 ans ; dernières règles il y a trois mois. L'utérus correspond à une grossesse de cinq mois ; sa consistance est très molle. Le col est long ; l'orifice interne fermé. Pertes sanguines légères depuis six semaines, s'intensifiant beaucoup à la clinique, malgré le repos au lit. Pas de fœtus décelable par l'examen clinique. Pas d'albumine, forte anémie. La réaction biologique quantitative est faite sur une lapine de 1.800 gr. ; au total, injection de 6/10 de cc. d'urine du matin par voie sous-cutanée fractionnée en 4 injections de 1/10 de cc. et d'une de 2/10 de cc. au cours de trois jours ; la lapine est sacrifiée 64 heures après la première injection ; la réaction est fortement positive sur les deux ovaires : 3 à 4 follicules hémorragiques et quelques corps jaunes atypiques dans chaque ovaire. L'hémorragie continue, le degré d'anémie, la réaction quantitative fortement positive, légitiment l'évacuation de l'utérus ; elle est faite par hystérotomie vaginale sous anesthésie à l'éther. L'œuf hydramniotique contient un fœtus ; le placenta siégeant normalement, est parsemé d'hémorragies anciennes et récentes, mais ne montre aucune trace de dégénérescence molaire.

Dans ces deux cas fort semblables il s'agissait donc d'une réaction hormonale fortement positive, obtenue après injections sous-cutanées de quantités d'urines minimales (1,50 cc. et 6/10 de cc.) chez des lapines de 1.600 et 1.800 gr. sans qu'il s'agisse d'une môle hydatiforme. Le taux de gonado-stimuline devait donc être anormale-

ment élevé dans ces urines qui, du reste, n'étaient pas concentrées.

Les auteurs cherchent l'explication en faisant l'examen histologique des deux placentas. Dans le placenta du premier cas, ils constatent que le stroma des villosités est manifestement œdédié ; pourtant les villosités ont conservé leur forme habituelle et contiennent partout des vaisseaux. Dans le placenta du deuxième cas, l'œdème des villosités est bien moins net, mais au niveau des grandes villosités, tout le pourtour est garni de trois à quatre rangées de cellules de Langhans.

Nous pouvons conclure que dans ces deux cas, il s'agit d'une activité très particulière du revêtement des villosités, à caractère molaire, que l'on ne rencontre pas d'habitude dans la grossesse normale.

CONCLUSIONS

1° Le diagnostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome est très difficile, voire même impossible, dans certains cas.

2° Il n'existe pas de symptôme clinique qui permette d'affirmer la malignité ou bénignité d'une môle.

L'examen histologique des débris tissulaires ramenés par un curettage pratiqué à la suite d'un avortement molaire ou banal, ne permet pas non plus de porter un diagnostic de malignité ou bénignité.

3° A la suite d'un avortement molaire ou banal, la présence d'hormones dites préhypophysaires dans l'urine permet de conclure qu'il existe dans l'organisme du tissu chorial en évolution.

4° La présence dans les urines de l'hormone spécifique de la grossesse n'est pas forcément le témoin de la vie du fœtus, mais le témoin de la vie du placenta.

5° La réaction d'Aschheim et Zondek, modifiée par A. Brouha, Friedmann, Hinglais, est une réaction fidèle qui fournit des renseignements de la plus haute importance pour le diagnostic et le pronostic de la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome.

6° Cette réaction rapide est très importante. Elle

donne presque toujours de résultat conforme à l'allure clinique de la maladie.

7° Elle est fortement positive dans tous les cas de môle en évolution et de chorio-épithéliome. Sa concentration varie de 20.000 à 200.000 U. L. B.

8° Elle est positive toutes les fois qu'il existe des villosités choriales vivantes dans l'organisme maternel.

9° Une réaction qui persiste positive plus d'un mois après l'expulsion spontanée ou provoquée d'une môle, doit faire penser à l'apparition d'un chorio-épithéliome.

10° La réapparition tardive d'une réaction positive, après une ou plusieurs réactions négatives — en dehors de toute nouvelle grossesse — indique que de minimes villosités choriales laissées presque inévitablement au cours du curettage le plus soigné, ont donné lieu soit à une récurrence, soit à un chorio-épithéliome.

11° Une réaction qui persiste négative durant six mois après la guérison supposée de la malade, est propre à donner tous les apaisements sur l'évolution ultérieure de la môle, qu'elle coïncide ou non avec des formations kystiques au niveau des ovaires.

12° Après une hystérectomie pour chorio-épithéliome, la réaction d'Aschheim et Zondek est encore capable de formuler un pronostic : a) une réaction qui se montre négative à plusieurs examens successifs et durant plusieurs mois, permet de poser un bon pronostic ;

b) Une réaction qui se maintient positive, doit faire

rechercher des métastases latentes, même en présence d'un bon état général.

13° La réaction quantitative, d'un intérêt encore plus considérable, permet de fixer le diagnostic d'une façon précise.

14° La perfection de la méthode de A. Brouha-Friedmann, permet d'avoir des résultats corrects dans une proportion de 100 % des cas ; la réponse désirée est obtenue en quarante-huit heures, ce qui en pratique présente un très gros intérêt.

VU : *Le Président de la Thèse*
A. BRINDEAU.

VU : *Le Doyen :*
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- R. BOURG. — Etude biologique et clinique de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 1, janvier 1932).
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude de l'emploi de la lapine dans le diagnostic de la grossesse (*Gynécologie et Obstétrique*, n° 3, mars 1932).
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Action de doses connues d'hormone préhypophysaire chez la lapine jeune (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 36, tome CXI, 1932).
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — A propos de deux cas de réaction biologique de grossesse particulièrement précoce (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, n° 28, tome CX, juillet 1933).
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative des hormones préhypophysaires à action génitale, dans les humeurs de la femme enceinte. Applications pratiques. Diagnostic de la grossesse normale, de la môle hydatiforme, de la rétention d'œuf mort, etc... (*La Presse Médicale*, n° 35, mai 1933).
- A. BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative de l'hormone préhypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte (Grossesse normale et grossesses pathologiques) (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 40, tome CXI, 1932).

- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones pré hypophysaires chez la lapine adulte. Application au titrage biologique de l'hormone gonadotrope. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 35, tome CXI, 1932.)
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Dosage de la folliculine dans les humeurs d'une femme castrée au deuxième mois de sa grossesse (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 13, tome CXV, 1934).
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Dosage de la folliculine dans les urines de la femme enceinte, après la délivrance (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 13, tome CXV, 1934).
- A. BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Sur l'existence certaine de plusieurs principes distincts dans le prolan ; présence de prolan B en l'absence de prolan A dans le sérum d'une femme atteinte d'une môle hydatiforme. (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, n° 6, juin 1934).
- BOURG, COGNIAUS et ROCMANS. — Etude clinique et biologique d'un cas de môle hydatiforme à forme toxique (Société Belge de Gynécologie et d'Obstétrique, 1932).
- E. BREMONT. — Môle disséquante.
- L. CHIAPPONI. — La folliculine dans les urines au cours de la puerpéralité (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie d'Alger*, 1931.)
- COUVELAIRE et LEVANT. — Chorion-épithéliome bénin (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Paris*, mai 1925).

- COUVELAIRE, SIREDEY, LEROUX et HUGUENIN. — Discussion sur le critère de la malignité de la môle (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Paris*).
- DAVEO. — Diagnostic d'un chorio-épithéliome par la réaction d'Aschheim et Zondek. Technique Friedmann-Ad. Brouha (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Strasbourg*, n° 2, février 1933).
- DEVRAIGNE et SEGUY. — A propos de deux môles embryonnées (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Paris*, janvier 1926).
- L. DEVRAIGNE et M. LACOMME. — Gynécologie et obstétrique. Diagnostic biologique de la gestation. Gestation molaire et chorio-épithéliome (*Monde Médical*, n° 825, mars 1933).
- L. DEVRAIGNE. — De la môle hydatiforme et de ses complications (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 1, janvier 1935).
- DEVRAIGNE et SUZOR. — Deux observations de môle hydatiforme (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Paris*, février 1926).
- P. GAIFAMI. — Corps jaune et môle vésiculaire (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, mars 1926).
- R. GILLES. — Grossesse molaire ; avortement provoqué déciduome consécutif ; hystérectomie ; contribution à l'étude des rapports des kystes lutéiniques de l'ovaire et de la môle (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Paris*, 1920).
- GILLET B. — Contribution à l'étude de la réaction d'Aschheim et Zondek dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome malin de l'utérus (Thèse de Paris, 1934).

- A. GINGLINGER. — Diagnostic précoce d'un chorio-épithéliome par la réaction d'Aschheim et Zondek (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, n° 20, janvier 1931).
- GIRARDIN. — Difficulté du diagnostic de la môle hydatiforme et de sa dégénérescence maligne (*La Science médicale pratique*, n° 4, février 1930).
- GUÉRIN-VALMALE et VERDEUIL. — Môle hydatiforme suivie de chorio-épithéliome; réaction de Ad. Brouha (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Marseille*, n° 2, février 1933).
- J. HARTEMANN. — Rétention d'œuf molaire et réaction d'Aschheim et Zondek (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Nancy*, n° 5, mai 1934).
- H. HINGLAIS. — Le diagnostic biologique de la grossesse (*Journal médical français*, 1931).
- C. HRISTU (Bucarest). — Grossesse molaire avec dégénérescence double ovarienne chez une jeune fille de 14 ans (*La Gynécologie*, numéro de septembre 1933).
- A. LIPSCHÜTZ et GUILLERMO REYES. — Sur la capacité lutéinisante de l'hypophyse de la rate infantile et adulte (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 36, tome CXI, 1932).
- A. LIPSCHÜTZ. — Le coefficient de lutéinisation indice fonctionnel de la préhypophyse (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 36, tome CXI, 1932).
- A. LOESER (Berlin). — La fonction hormonale de l'ovaire et la détermination des doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 6, juin 1934).

- LEMAITRE. — Môle hydatiforme récidivant six fois en huit ans (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Paris*, 1911).
- LÉVY-SOLAL, DUPONT et MERAT. — Des indications de l'hystérectomie précoce après l'expulsion d'une môle (*Gynécologie et Obstétrique*, janvier 1926).
- MADON. — Môle hydatiforme à forme hypertoxique (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie*, 1933).
- MAILLE. — A propos de deux môles hydatiformes à signes cliniques atypiques (Thèse de Paris, 1924).
- R. MORICARD. — Exploration hormonale en gynécologie. Essai d'étude d'un test de disparition complète de la fonction ovarienne ; recherche d'un test d'ovulation. (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 6, juin 1934).
- PIGEAUD. — Réaction d'Aschheim et Zondek. Causes d'erreur. Résultats. Technique. (*Lyon Médical*, fasc. 52, 1933.)
- PURGE (G.), KESE (G.) et COJA (N.). — Môle hydatiforme : contribution à l'étude de l'hormone hypophysaire gonadotrope (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 15, tome CXV, 1934).
- REEB. — L'importance de la réaction biologique de la grossesse. Réaction d'Aschheim et Zondek pour le diagnostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, 1931).
- REEB. — A propos de deux môles hydatiformes. (*La Gynécologie*, 1928.)

- REEB, NERSON et KLEIN. — Un taux élevé de gonado-stimuline dans les urines d'une gestante permet-il toujours de conclure à la présence d'une môle hydatiforme ? (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Strasbourg*, n° 3, mars 1934).
- J. ROSENBLAT et F. NATHAN. — Les manifestations des ovaires chez les femmes gravides et chez les lapines pleines comme expression d'auto-réaction de Zondek et Aschheim (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 8, août 1934).
- A. ROUME. — Le diagnostic biologique de la grossesse (*La Gynécologie et la Semaine Gynécologique des praticiens réunis*, novembre 1932).
- ROUFFART et BOURG. — Présentation d'un cas de môle dégénérée (*Société Belge de Gynécologie et Obstétrique*, 1932).
- DE ROUVILLE et MADON. — Considérations sur le chorio-épithéliome (*Paris-Médical*, juin 1925).
- DE ROUVILLE et MADON. — Hémorragies abondantes, hystérectomie, chorio-épithéliome au début (Réunion obstétricale et Gynécologique de Montpellier, février 1925).
- VAYSSIÈRE, J. CHOSSON et DONNET. — Dosage de la gravidine dans un cas de grossesse extra-utérine (*Bulletin d'Obstétrique et de Gynécologie de Marseille*, n° 3, mars 1934).
- J. VAYSSIÈRE, CHOSSON et V. DONNET. — Diagnostic biologique de l'avortement (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Marseille*, n° 3, mars 1934).
- VERDEUIL, PLASSE et PICAUD. — Môle hydatiforme ; diagnostic biologique et clinique ; provocation du travail (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Marseille*, n° 3, mars 1934).

- VERDEUIL. — A propos de la réaction de Brouha-Friedmann ; humeurs injectées, voies d'injection (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie de Marseille*, n° 5, mai 1934).
- H. VIGNES. — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, octobre 1929).
- VORON et PIGEAUD. — Diagnostic biologique de la grossesse (*Lyon Médical*, n° 20, mai 1932).
- VORON et PIGEAUD. — Intérêt de la réaction d'Aschheim et Zondek en cas de chorio-épithéliome (*Lyon Médical*, 1933).
- A. WEYMEERSCH, R. BOURG et M. ROCMANS (Bruxelles). — Essai de dosage de la gravidine à divers stades de grossesse normale et pathologique (*Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 3, mars 1933).

TABLE DES MATIERES

Introduction	15
Considérations générales sur la môle	17
Anatomie pathologique	20
Lésions ovariennes	24
Etude clinique	27
Evolution	29
Sur les éliminations hormonales	38
Réaction d'Aschheim et Zondek	46
Observations	58
Etude quantitative des hormones	95
Conclusions	114
Bibliographie	117
Table des matières	124

